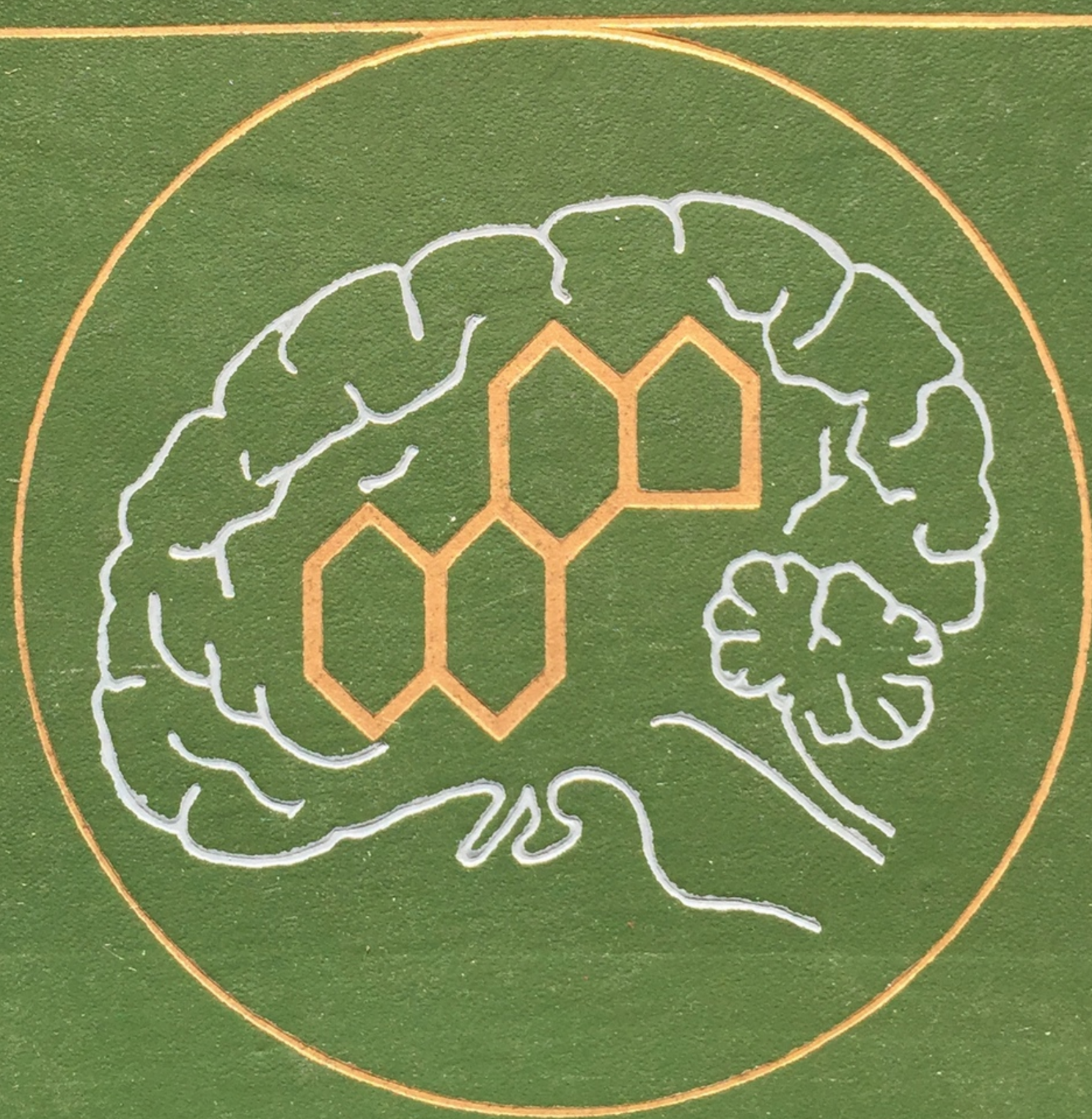
54.15
Р34

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ МОЗГА

А. Г. РЕЗНИКОВ



А. Г. Резниченко

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ДИФФЕРЕНЦ МОЗГА

КИЕВ «НАУК

А. Г. РЕЗНИКОВ

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ МОЗГА

4

Новоалтайская
БИБЛИОТЕКА
ИНВ. № 8193
Городская больница

КИЕВ «НАУКОВА ДУМКА» 1982

54.15
Р34

УДК 612.61 + 612.62 : 612.82 : 612.43 /45.08 : 577.95

Половые гормоны и дифференциация мозга / Резников А. Г.— Киев : Наук. думка, 1982.— 252 с.

В монографии изложены современные представления о механизмах становления и созревания нейроэндокринной регуляции половой системы. Особое внимание уделено анализу отдаленных последствий применения гормональных и нейротропных средств в перинатальном периоде. Сформулированы основные положения о нарушениях половой дифференциации секреции гонадотропинов и полового поведения. На основе обширных экспериментальных данных обсуждаются вопросы патогенеза ановуляторного бесплодия, обусловленного повреждением процесса половой дифференциации гипоталамуса, его профилактики и лечения. Представлены рекомендации по экспериментальной проверке потенциальной опасности фармакологических средств, назначаемых беременным и детям, с целью прогнозирования нарушений фертильной способности.

Для физиологов, патофизиологов, эндокринологов, педиатров, акушеров, гинекологов, фармакологов и специалистов в области биологии развития.

Ил. 45. Табл. 16. Библиогр.: с. 217—249.

Ответственный редактор В. П. КОМИССАРЕНКО

Рецензенты Е. А. БЕНИКОВА, М. Я. ВОЛОШИН

Редакция физиологической, биохимической и медицинской литературы

$Р\frac{4118000000-118}{М221(04)-82}492-82$

© Издательство «Наукова думка», 1982

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 3

Глава 1. **Половая дивергенция нейроэндокринных функций и поведения в онтогенезе человека и животных** 8

Половые различия нейроэндокринных функций и поведения. Регуляция овуляторного цикла 8
Становление и созревание нейроэндокринной регуляции размножения в онтогенезе 20
Ранняя гормональная детерминация поведения и нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов и метаболизма стероидов 30
Критические периоды ПДМ 42
Об универсальности ПДМ 47

Глава 2. **Нарушения системы репродукции при изменении баланса половых стероидов в период половой дифференциации мозга** . . . . . .

Ановуляторный синдром у неонатально андрогенизированных крыс 52
Влияние ранней андрогенизации на половую систему самок других видов животных 69
Эффекты ранней эстрогенизации самок 71
Нарушения полового развития у самцов после неонатальной андрогенизации и введения гонадотропинов 75
Эффекты ранней эстрогенизации самцов 78
Влияние избытка гестагенов в раннем онтогенезе на развитие половой системы 80
Отдаленные последствия дефицита андрогенов в критическом периоде ПДМ 81

Глава 3. **Роль центральной нервной системы в формировании половых особенностей гонадотропной функции гипофиза** . . . 85

Гипоталамус как объект ранней стероидной детерминации секреции гонадотропинов 85
Состояние нейромедиаторных систем гипоталамуса у андрогенстериальных самок крыс 99
Морфологические эквиваленты половой дифференциации гипоталамуса 104
Метаболические эквиваленты половой дифференциации гипоталамуса 106
Роль внегипоталамических образований мозга 108

Глава 4. **Половая дифференциация нейроэндокринных центров регуляции обмена стероидных гормонов** 111

Глава 5. **Половые гормоны и перинатальная дифференциация поведения** 124

Половое поведение 124
Родительское поведение 141
Другие формы поведения 142

Глава 6. **Участие нейромедиаторов в половой дифференциации мозга** 147

Половые особенности содержания биогенных моноаминов в развивающемся мозге 147
Содержание биогенных моноаминов в мозге крыс при изменении уровня андрогенов в организме в критическом периоде ПДМ 149
Фармакологический анализ участия биогенных моноаминов и ацетилхолина в формировании половых особенностей секреции гонадотропинов и поведения 150
Ведущая роль норадреналина в андрогензависимой дифференциации гипоталамуса 155

Глава 7. **Биохимические механизмы ПДМ** 167

О значении специфического связывания эстрадиола циторецепторами мозга 167
Метаболическая ароматизация андрогенов в нервной ткани. Взаимодействие катехолэстрогенов и катехоламинов . . . 175
Роль генома в стероидзависимой ПДМ 186

Глава 8. **Половая дифференциация мозга как проявление прематурационной аутомодификации функционального ответа** 190

Глава 9. **Медицинские аспекты экспериментального изучения половой дифференциации мозга** 197

Клинико-экспериментальные параллели 197
Экспериментальная проверка повреждающего действия гормонов и нейротропных средств на половое развитие 202
Профилактика нарушений ПДМ 207
Принципы патогенетической терапии ановуляторного бесплодия. обусловленного нарушением ПДМ 212

Список литературы 217
Список использованных сокращений 249

ВВЕДЕНИЕ

Регуляция физиологических функций человека и животных осуществляется благодаря координационной деятельности нервной системы и желез внутренней секреции, основанной на реципрокных отношениях между ними. Гормоны пролонгируют во времени и пространстве сигналы, исходящие из головного мозга. В то же время они оказывают непосредственное влияние на обмен веществ в тканях мозга, на процессы возбуждения и торможения в нервных клетках и являются для некоторых из них специфическими раздражителями.

Тесная взаимосвязь эндокринных органов и головного мозга прослеживается, начиная с самых ранних стадий индивидуального развития организма. Экспериментальная биология и медицина, клиническая физиология и патология представили немало доказательств роли гормональных влияний в становлении важнейших функций головного мозга.

Открытие нейросекреции помогло преодолеть разрыв между нервной и эндокринной системами, существовавший в физиологии в течение многих десятилетий. Стало ясно, что нейроэндокринная система обеспечивает единство нервной и гормональной регуляции в организме. Границы этой системы, первоначально включавшей лишь гипоталамус, в настоящее время значительно раздвинулись и вобрали в себя эпифиз, конечную пластинку, гиппокамп, миндалевидные ядра и другие структуры головного мозга. Совокупность нейросекреторных элементов иногда называют «эндокринным мозгом» (понятие не только образное, но в достаточной мере точное и емкое).

Пожалуй, нигде система прямых и обратных связей, на которой зиждется деятельность нейроэндокринной функциональной системы, не проявляется в таком разнообразии, как в эндокринологии пола и размножения.

С тех пор как в 30-х годах нашего столетия эндокринология размножения выделилась в самостоятельную отрасль биологической и медицинской науки, интерес к ней неизмеримо возрос. Эта ветвь знаний оказалась непосредственно причастной к ряду гло-

бальных проблем, таких как регуляция рождаемости и народонаселения, повышение продуктивности животноводства, сохранение экологического баланса в мире животных, охрана здоровья матери и ребенка и т. д. Она стала важной областью плодотворного международного сотрудничества: эндокринология размножения является ныне главной составной частью Специальной программы по репродукции человека, которая разрабатывается в рамках Всемирной организации здравоохранения учеными семидесяти стран, в том числе СССР.

По оценке английской Службы информации по исследованиям в области репродукции[1], ежегодный объем соответствующей научной информации в мире составляет примерно 20 тыс. публикаций. В эпицентре «информационного взрыва» оказалась и проблема половой дефференциации мозга, которой посвящена настоящая монография.

В ходе индивидуального развития человека и животных на этапе раннего онтогенеза гормоны детерминируют половые особенности поведения, секреции гонадотропинов, секреции и метаболизма стероидных гормонов. Ведущую роль в этом процессе, именуемом половой дифференциацией мозга (ПДМ), играют андрогены.

Общепризнанно, что до определенной стадии индивидуального развития нейроэндокринная система размножения самцов и самок млекопитающих генетически детерминирована по женскому или, возможно, по нейтральному типу. Направление половой дифференциации мозга зависит от уровня андрогенов в организме. Это означает, что, несмотря на полное или частичное завершение морфологической дифференциации генитальных органов и наличие мужского гено- и фенотипа, самцы, которые во время критического периода ПДМ были лишены адекватных андрогенных влияний, по достижении взрослого возраста сохраняют «женский» тип поведения и свойственную самкам способность к осуществлению циклической секреции гонадотропинов. Напротив, у самок аналогичные гормональные стимулы угнетают в последующем половую цикличность и маскулинизируют поведенческие реакции. Хотя действие андрогенов наиболее демонстративно, в литературе имеется немало данных о возможном участии в ПДМ других гормонов и нейромедиаторов.

Таким образом, функционально незрелые структуры развивающегося мозга имеют несколько степеней свобод, допускающих реализацию разных программ онтогенеза. Незрелый мозг — это tabula rasa (*лат.*— чистая доска), на которой гормоны записывают программу полового развития индивидуума. Тем самым они проявляют индуктивные свойства, которые в широком плане следует понимать не только как способность активизировать генетические

---

[1] Здесь и в последующем изложении понятия «репродукция», «размножение», «воспроизведение» употребляются как равнозначные.

механизмы, ответственные за морфологическую дифференциацию органов и тканей (морфогенетическое действие), но и предопределять созревание физиологических и биохимических систем. В отличие от полностью обратимых кратковременных эффектов, вызываемых гормонами в дефинитивных органах и системах, индуктивное действие характеризуется относительной стабильностью и необратимостью производимых ими изменений.

Проблема ПДМ в настоящее время находится в центре внимания исследователей самых разных направлений — нейроэндокринологов, нейрофизиологов, психологов, педиатров, гинекологов, специалистов в области биологии развития. Одна из причин столь пристального интереса состоит в том, что изучение ПДМ способно расширить современные представления об общих закономерностях индивидуального развития. Как подчеркивает Dörner (1976, 1977), зависимая от гормонов дифференциация мозга теснейшим образом связана с основными процессами жизни: размножением, обменом веществ, восприятием и переработкой информации, поступающей в центральную нервную систему по сенсорным каналам. Организующую роль в становлении этих функций выполняет система обратных связей. Сложность иерархической организации нейроэндокринных механизмов, ответственных за управление перечисленными процессами, и труднодоступность их изучения побуждает искать новые эффективные методические подходы. Изучение становления и созревания нейроэндокринных систем в онтогенезе помогает более глубокому проникновению в сущность их организации и функционирования у взрослых.

Не меньшего внимания заслуживают медицинские аспекты ПДМ. По мнению научных экспертов ВОЗ, «наиболее важным для охраны здоровья и благополучия людей является открытие нейроэндокринологии, которое доказывает, что при воздействии определенных гормонов или лекарственных средств на развивающуюся нервную систему в пре- или постнатальном периоде могут возникнуть глубокие изменения в половой активности и поведении, которые проявятся лишь при достижении человеком зрелого возраста и не обязательно будут сопровождаться какими-либо явными признаками физического уродства»[1].

Действительно, в критическом периоде ПДМ развивающийся гипоталамус и другие структуры мозга, имеющие отношение к репродуктивной функции, обладают повышенной чувствительностью к патогенным воздействиям. Повреждающее действие лекарственных средств, избытка или дефицита гормонов и других этиологических факторов, с которыми организм нередко встречается в раннем онтогенезе, реализуется в ряде случаев через нейроэндокринные механизмы. Не здесь ли кроется одна из причин значительной распространенности врожденных нарушений полового развития,

---

[1] Нейроэндокринология и размножение у человека : Докл. науч. группы ВОЗ. Женева, 1966, с. 4.

психосексуальной патологии, расстройств овариально-менструального цикла и других отклонений от нормы, ведущих к бесплодию?

Вот почему антенатальная охрана здоровья плода в настоящее время немыслима без оценки потенциальной опасности гормональных и негормональных препаратов, назначаемых беременным женщинам, для воспроизводительной функции потомства. Уже сейчас знание основных физиологических и биохимических механизмов ПДМ позволяет в ряде случаев прогнозировать отдаленные последствия нарушений гормонального баланса и применения гормонов и нейротропных средств в раннем онтогенезе. Если до сих пор программа тератологического эксперимента включала лишь тератоморфологические исследования новых лекарственных средств, и их тератогенность оценивалась по признаку возникновения анатомических уродств развития, то в настоящее время понятие «тератогенность» приобретает более широкий смысл. Оно должно также включать способность вызывать функциональные нарушения, которые могут обнаруживаться в ходе созревания физиологических систем и становления сложных форм поведения, что составляет предмет тератофизиологии и тератопсихологии (Dörner, 1975, 1977). Иными словами, структурная тератология должна быть дополнена тератологией функциональной.

Историю изучения ПДМ принято отсчитывать с 1936 г., когда появилось сообщение Pfeiffer (1936) о способности неонатально кастрированных самцов крыс к осуществлению циклической секреции гонадотропинов по достижении ими возраста половой зрелости и об отсутствии овуляторных циклов у самок, у которых вскоре после рождения удаляли яичники и трансплантировали тестикулярную ткань. Пионером в изучении поведенческих аспектов ПДМ следует считать Dantchakoff (1938), опубликовавшую наблюдения о гетеросексуальных нарушениях полового поведения у взрослых пренатально андрогенизированных самок морских свинок.

Спустя 20 лет работы Phoenix et al. (1959), Barraclough (1961), Barraclough, Gorski (1961, 1962), Harris (1963, 1964) сообщили «второе дыхание» исследованию ПДМ. Это привело к интенсивной разработке проблемы в Советском Союзе (В. Г. Баранов, В. Н. Бабичев, М. С. Мицкевич, О. Н. Савченко, И. Г. Акмаев, А. Г. Резников), ГДР (G. Dörner), Венгрии (B. Flerko), США (A. Gorski, C. Barraclough), Англии (K. Brown-Grant, H. Swanson), Японии (K. Takewaki, Y. Arai) и в других странах.

С увеличением потока информации о ПДМ возросла необходимость ее систематизации. Многочисленные публикации обзорного характера можно рассматривать только как введение в проблему ПДМ. Заслуга ее монографического обобщения принадлежит Dörner (1972, 1976), который представил ряд интересных концепций ПДМ.

Главными мотивами при написании настоящей книги явилась, во-первых, необходимость анализа результатов исследований по-

следних лет и, во-вторых, всестороннего освещения проблемы, включая работы советских ученых, в частности возглавляемого автором коллектива лаборатории нейрогормональной регуляции размножения Киевского научно-исследовательского института эндокринологии и объема веществ (А. Г. Резников, Н. Д. Носенко, С. В. Варга, Л. П. Демкив, В. Н. Демченко, Ю. М. Божок). Многолетняя работа в данном направлении позволяет нам вынести на суд читателя некоторые новые суждения о механизмах ПДМ, а также сформулировать представление о «прематурационной аутомодификации функционального ответа» как одной из закономерностей индивидуального развития, как об одном из принципов становления и созревания функциональных систем организма.

Автор выражает глубокую благодарность сотрудникам лаборатории, благодаря плодотворной работе которых в трудной и увлекательной области изучения ПДМ стало возможным появление этой монографии. Значительную помощь в приобретении научной литературы, некоторых материалов и реактивов для исследований в течение ряда лет оказывал Отдел репродукции человека Всемирной организации здравоохранения.

Глава 1

ПОЛОВАЯ ДИВЕРГЕНЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ И ПОВЕДЕНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ И ПОВЕДЕНИЯ. РЕГУЛЯЦИЯ ОВУЛЯТОРНОГО ЦИКЛА

Появление ранних признаков пола на клеточном и органном уровнях в ходе соматического морфогенеза детерминировано набором половых хромосом и непосредственно зависит от их активности. На стадии органогенеза закладка зародышевой гонады дифференцируется на семенник или яичник. В дальнейшем развитие органов половой системы и других сцепленных с полом признаков происходит под непосредственным контролем секретируемых гонадами гормонов.

В действии гуморальных, в том числе гормональных, факторов на развивающийся организм различают немедленные и отсроченные эффекты (Левина, 1974; Мицкевич, 1978). К немедленным эффектам тестикулярных гормонов у млекопитающих относятся регрессия мюллеровых и развитие вольфовых протоков. Андрогены зародышевого семенника тормозят развитие молочной железы и обеспечивают мужской тип развития урогенитального синуса и наружных гениталий. Типичным примером отсроченных эффектов андрогенов являются половые различия поведения и секреции гонадотропных гормонов, которые формируются в ходе ПДМ. Таким образом, половой диморфизм, т. е. различия в совокупности анатомических признаков пола, получает естественное продолжение в виде половой дивергенции физиологических процессов.

Рассмотрение механизмов ПДМ и ее нарушений в раннем онтогенезе целесообразно начать с анализа конечных результатов этого процесса. Сразу оговоримся, что далеко не все половые особенности поведения, гормональных регуляций и обмена веществ являются следствием ранних гормональных влияний на дифференциацию нейроэндокринной системы. Многие из них, несомненно, существуют благодаря различиям гормонального статуса у половозрелых особей и должны исчезать при нивелировании этих различий (кастрация, введение гормонов или антигормональных веществ), в противоположность относительно необратимым последствиям ПДМ. Однако на данном этапе разработки проблемы необходимая дифференциация имеющихся сведений не всегда возможна.

Современная концепция физиологической регуляции процессов размножения у позвоночных базируется на представлении о ведущей роли нейроэндокринных центров гипоталамуса, коры головного мозга, лимбических структур и взаимодействии их с органами репродуктивной системы и сенсорными сигналами внешней среды (свет, запахи, копуляция и др.). Влияние на секрецию стероидов в гонадах, а также созревание и выделение половых клеток, эти центры реализуют посредством гонадотропных гормонов гипофиза (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего) и, по-видимому, пролактина. Поэтому неудивительно, что половые различия в деятельности нейроэндокринной системы у взрослых особей касаются в первую очередь секреции гонадотропинов.

Эти половые различия обнаруживаются уже при анализе содержания фоллитропина и лютропина в гипофизе и крови. Приводимые ниже сведения заимствованы из справочного руководства А. Г. Резникова (1980), где имеются указания на соответствующие литературные источники.

Если сравнивать базальные уровни гонадотропинов, то с уверенностью можно говорить лишь о значительном преобладании содержания фолликулостимулирующего гормона у самцов крыс по сравнению с самками в межтечковом периоде, которое, по данным биологического тестирования, соответственно равно 180 ± ± 8,9 и 11,7 ± 0,7 мкг/мг гипофиза, или 1,45 ± 0,06 и 0, 13 ± ± 0,01 мг на гипофиз по стандарту NIH-FSH-S-8. Концентрация фоллитропина, измеренная радиоиммунологическим методом, в плазме крови самцов крыс в 2,5 раза превышает таковую у самок (130 ± 40 против 49 ± 23 нг/мл), а у быков она почти в 2 раза больше, чем у коров во время течки (45,7 ± 9,5 против 25,4 ± ±4,7 нг/мл). В гипофизах коров, морских свинок, лошадей и некоторых других животных половые различия в содержании фолликулостимулирующего гормона не выявлены.

Согласно многочисленным наблюдениям, в крови мужчин и женщин (исключая середину менструального цикла) содержится примерно одинаковое количество гормона: в среднем 1,38 ± ± 0,20 нг/мл у мужчин и 1,62 ± 0,02 нг/мл у женщин.

Базальное содержание лютеинизирующего гормона в гипофизе и крови мужчин, женщин и особей обоего пола животных практически одинаково. Радиоиммунологический анализ плазмы крови показал, что оно составляет 2,72 ± 0,27 нг/мл у мужчин и 2,39 ± ± 0,31 нг/мл у женщин. Концентрация этого гормона в плазме крови самцов и самок крыс соответственно равна 5—6 и 5—10 нг/мл, а в гипофизе, по данным нашей лаборатории, 18—34 и 16—32 мкг (по стандарту NIH-LH-S-8).

Приведенные данные характеризуют так называемую тоническую секрецию гонадотропных гормонов, которая поддерживается на определенном, относительно постоянном, уровне благодаря «плюс-минус» взаимодействию между гонадами и гипофизом. Она сохраняет тонический характер и в периоды суточных сезонных

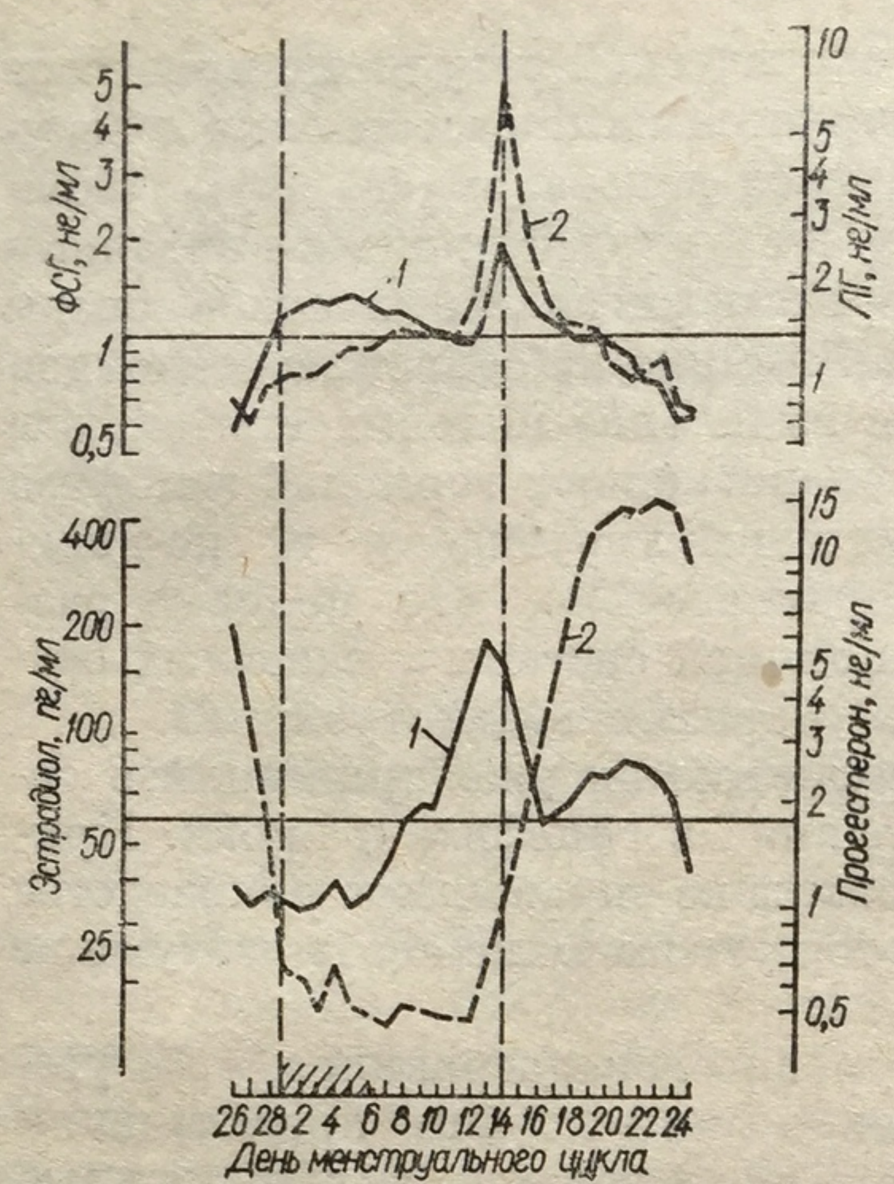


Рис. 1. Изменения концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола-17β и прогестерона в сыворотке крови у женщин в течение менструального цикла (по Wide, 1976):

1 — ФСГ и эстрадиол-17β, *2* — ЛГ и прогестерон. Заштрихованный участок соответствует средней продолжительности менструации.

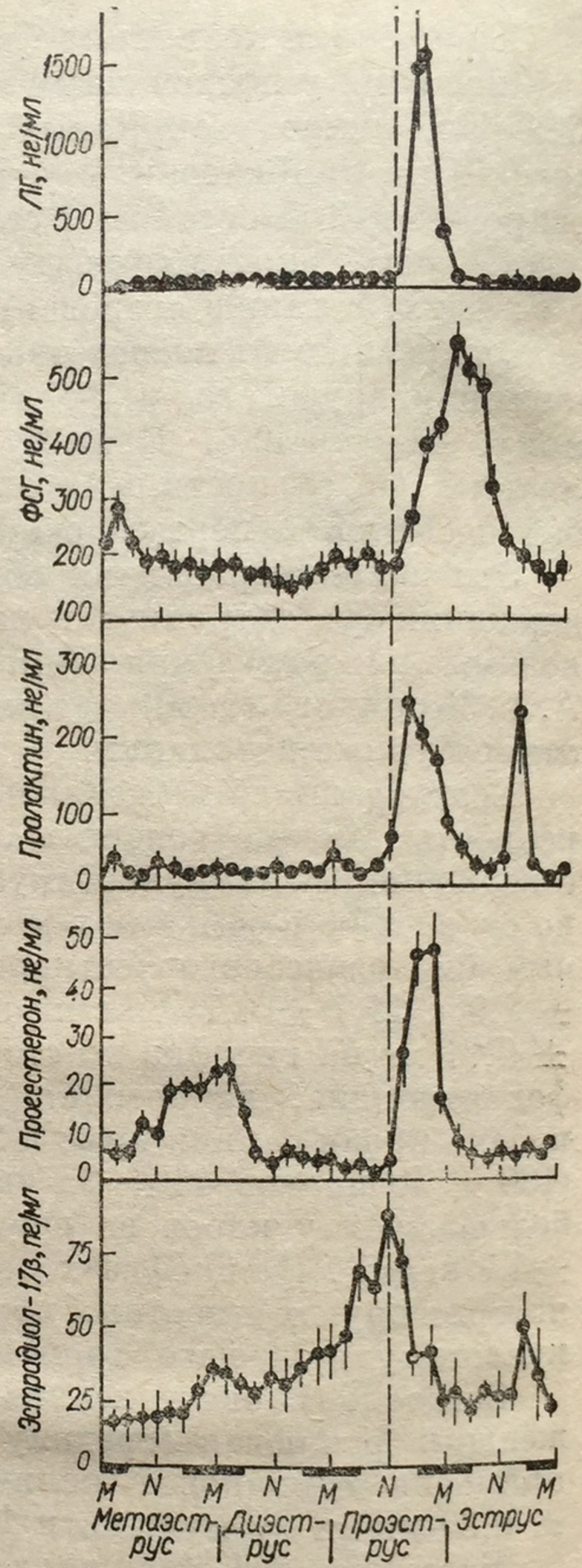


Рис. 2. Изменения концентрации ЛГ, ФСГ, пролактина, прогестерона и эстрадиола-17β в плазме крови крыс с 4-дневным эстральным циклом (Butcher et al., 1974):

M — полночь; *N* — полдень.

колебаний гонадотропной активности. Однако в периоды, непосредственно предшествующие овуляции, у самок млекопитающих гипофиз в течение короткого промежутка времени выделяет в кровь массивные количества лютеинизирующего и в несколько меньшей мере фолликулостимулирующего гормонов. В результате происходит разрыв Граафова пузырька, выделяется зрелая яйцеклетка, что делает возможным осуществление центрального акта размножения — слияния мужской и женской гамет. Именно наличие периодических предовуляционных пиков секреции гонадотропинов является главной отличительной особенностью нейроэндокринной системы самок по сравнению с самцами.

В середине менструального цикла уровень ЛГ в плазме крови женщин возрастает в 4—12 раз, а ФСГ — в 1,5—4 раза. Пик се-

креции лютропина синхронизирован с пиком секреции фоллитропина (рис. 1).

У крольчих через 1 ч после спаривания зарегистрирован 20—50-кратный подъем уровня лютропина в плазме в среднем с 32, 1 ± 4,0 до 787 ± 321 нг/мл с максимумом порядка 2350 нг/мл.

Динамика изменения уровня гонадотропинов плазмы в ходе полового цикла у крыс показана на рис. 2. Циклическим колебаниям в соответствии с фазами эстрального цикла подвержено и содержание гонадотропинов в гипофизе, причем между этими показателями и одновременно регистрируемыми величинами концентрации гормонов в крови на стадии проэструса и раннего эструса существует обратная связь: высокому содержанию гонадотропинов в гипофизе соответствует низкое содержание в крови и наоборот. У крыс в раннем проэструсе мы наблюдали высокое содержание лютропина в аденогипофизе, связанное, несомненно, с активацией биосинтеза гормона и его накоплением в железе. На стадии позднего проэструса содержание лютропина в аденогипофизе снижается до базального уровня, но при этом оно резко возрастает в крови (рис. 3). В начальной фазе проэструса в гипоталамусе содержание гонадотропин-рилизинг-гормона высокое. В позднем проэструсе оно значительно снижается.

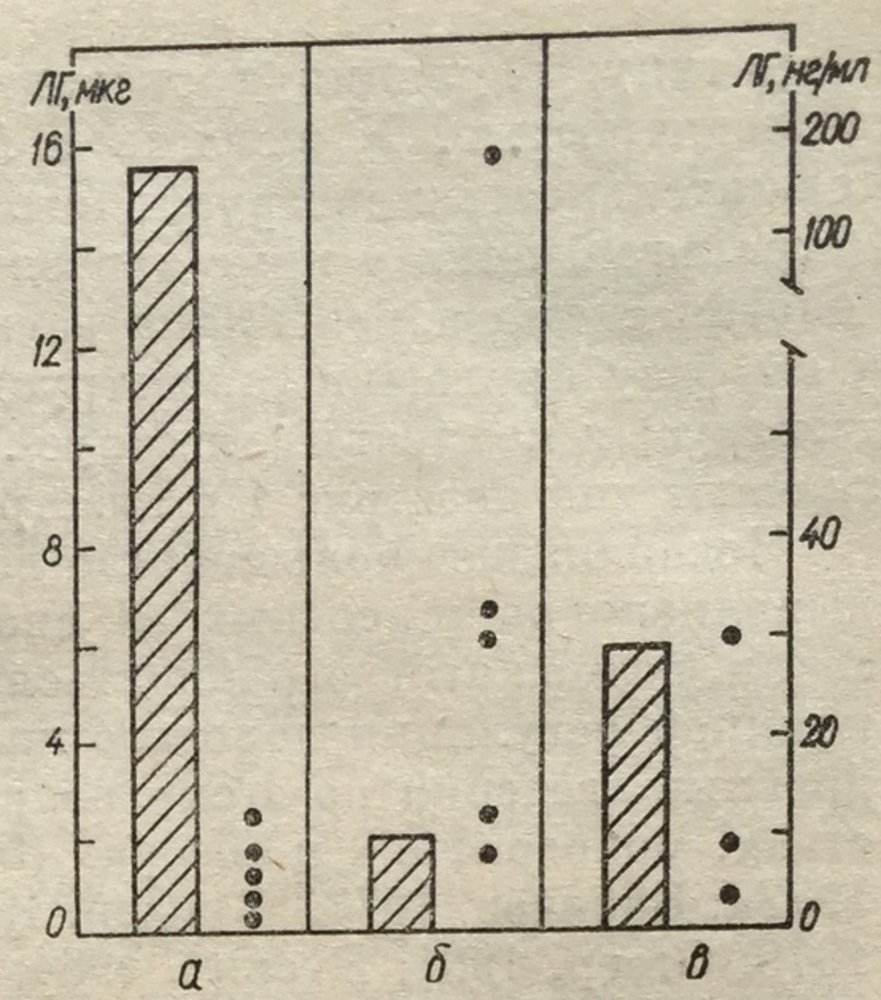


Рис. 3. Содержание ЛГ в аденогипофизе (столбики, средние групповые данные) и плазме крови (точки, индивидуальные данные) у крыс в разные фазы эстрального цикла:

а — утро дня проэструса (10—11 ч); *б* — вторая половина дня проэструса (14—15 ч); *в* — эструс.

Связанные с овуляцией изменения секреции гонадотропных гормонов подробно изучены как у человека, так и у многих видов лабораторных, сельскохозяйственных и диких животных (Савченко, 1967; Эскин, 1968; Вундер, 1973; Фиялковски, 1976; и др.).

Несмотря на все разнообразие, процессы регуляции размножения у млекопитающих можно разделить на три основных типа: сезонный, рефлекторный и циклический. Животные, относящиеся к первому типу, имеют в течение года один (волки, овцы) или два (собаки) периода половой активности. У кошек, кроликов, белок, хорьков овуляция возникает рефлекторно в результате интенсивного выделения гонадотропинов, вызываемого обильной нервной импульсацией с рецепторных зон гениталий во время копуляции. Наконец, у человека, приматов, крыс, мышей и других млекопитающих, относящихся к циклическому, полиэстраль-

ному типу, овуляция происходит спонтанно с довольно строгой периодичностью. У женщин и большинства видов обезьян продолжительность менструального цикла составляет 27—30 дней. Эстральный цикл у крыс длится 4—5 дней. В соответствии с цитологическими изменениями вагинального эпителия у них различают фазу предтечки (проэструс), течки (эструс), послетечки (метаэструс) и межтечки (диэструс). Последние две фазы иногда обозначают как диэструс 1 и диэструс 2.

Подавляющее большинство исследований, посвященных ПДМ, выполнено на животных со спонтанной овуляцией. Поэтому мы сочли возможным ограничиться кратким описанием нейроэндокринной регуляции полового цикла именно у данных видов. Подробные сведения по этому вопросу имеются во многих руководствах, монографиях и обзорах (Эскин, 1968; Баранов и др., 1968, 1972а; Бабичев, 1973; Вундер, 1973; Киршенблат, 1973; Савченко, 1979; Greep, 1961; Everett, 1964; Dörner, 1972; Halasz, 1974; Hohlweg, 1974; McCann, 1974; и др.).

Как показали классические исследования Greep (1936), Harris, Jacobsohn (1952), гипофизы самца и самки эквипотенциальны, т. е. в равной степени способны к осуществлению тонической и циклической секреции гонадотропных гормонов. Пересадка гипофиза взрослого самца или неполовозрелой самки в область срединного возвышения гипоталамуса гипофизэктомированной крысы восстанавливает у нее эстральный цикл. Трансплантация гипофиза самки гипофизэктомированному самцу неспособна вызвать циклические изменения секреции гонадотропинов, если судить по гистологической картине подкожных трансплантатов яичника и вагины. Так, было доказано, что циклический характер секреции гонадотропинов зависит от регулирующего влияния центральной нервной системы.

Дальнейшее накопление знаний в данном направлении происходило лавинообразно. За выделением гипоталамических экстрактов, обладающих гонадотропинвысвобождающей активностью, последовала расшифровка структуры ЛГ/ФСГ-рилизинг-гормона и полный химический синтез этого декапептида. Детально изучено распределение гонадолибериновой активности в различных структурах мозга, сосудистые связи аденогипофиза с гипоталамусом, участие нейротрансмиттеров в регуляции гонадотропной функции. Исследовано регулирующее и модулирующее действие половых стероидов на выделение гонадотропных гормонов.

Установлено, что синтетический люлиберин обладает также способностью высвобождать фолликулостимулирующий гормон. Является ли он единственным гонадотропин-рилизинг-гормоном или же для каждого из гонадотропинов существует индивидуальный рилизинг-гормон — этот вопрос до сих пор дискутируется в научной литературе. Сторонники последнего взгляда местом синтеза фоллитропина считают зону паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Распространено мнение, что люлиберин синтезируется

в области супрахиазматических ядер, хотя данный нейрогормон при использовании высокочувствительных радиоиммунологических методов выявляется во многих других структурах мозга, в эпифизе и даже во внутренних органах. Нейросекреторный материал поступает по туберо-инфундибулярным проводящим путям в срединное возвышение гипоталамуса и накапливается в нем. Высказано предположение, что рилизинг-гормоны могут секретироваться в цереброспинальную жидкость и транспортироваться оттуда в срединное возвышение таницитами — клетками эпендимы третьего желудочка.

Под влиянием соответствующих нервных импульсов, действие которых реализуется с участием адренергических, серотонинергических и холинергических механизмов, нейрогормоны выделяются из срединного возвышения в кровь портальной сосудистой системы гипофиза и транспортируются в аденогипофиз.

Многочисленные эксперименты с применением электрофизиологических методов, стереотаксической техники, имплантации стероидов в мозг и т. д. позволили локализовать области мозга, в которых происходит образование и накопление веществ, обладающих свойствами ЛГ- и ФСГ-рилизинг-гормонов, а также ответственные за регуляцию секреции гонадолиберина и гонадотропинов. Несмотря на то, что буквально каждый день приносит новые дополнения и уточнения, общая картина нейроэндокринной регуляции овуляторного цикла достаточно ясна.

Наиболее подробно нейроэндокринная регуляция полового цикла изучена у грызунов, особенно у крыс. Благодаря работам Everett (1961), Barraclough, Gorski (1961), Halasz, Gorski (1967). В. Н. Бабичева (1971б), Flerko (1974) и других исследователей сформировалось представление о двойном гипоталамическом контроле секреции гонадотропинов. Согласно этому положению, в гипоталамусе имеются два центра — тонический (вентромедиальные и аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса) и циклический (преоптико-супрахиазматическая область). Гипоталамус интегрирует нервные импульсы, генерируемые как в его собственных нейронах, так и поступающие из вышележащих структур головного мозга.

В раннюю фолликулярную фазу овариального цикла фолликулостимулирующий гормон индуцирует рост везикулярных фолликулов. В дальнейшем для окончательного созревания фолликулов до стадии Граафова пузырька требуется сочетанное воздействие фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. На этой стадии (у крыс в диэструсе и начале проэструса) эстрогены, синтезируемые внутренней текой фолликулов и клетками гранулезы, тормозят активность нейронов медиобазального гипоталамуса и, следовательно, секрецию гонадотропинов. На фоне тонической секреции, регулируемой по принципу отрицательной обратной связи, удается наблюдать эпизодические пульсирующие изменения поступления гонадотропинов в общий кровоток, обус

ловленные внутренними спонтанными биоритмами, происходящими у женщин, например, с 0,5—5-часовыми интервалами.

По мере приближения к моменту овуляции возрастает поток нервных импульсов из нейронов циклического центра, увеличивается частота и амплитуда эпизодических выбросов лютропина. Повышенная возбудимость полового нервного центра достигает максимума в определенное время суток, что связано с фотопериодическими явлениями. Наконец, концентрация эстрогенов в крови повышается до того критического уровня, когда срабатывает триггерный нервный механизм циклического центра гипоталамуса, реагирующий на стимулирующее действие эстрогенов в системе положительной обратной связи. Разряды нервных импульсов, генерируемых преоптико-супрахиазматической областью, поступают в медиобазальный гипоталамус и играют роль пускового фактора в механизме выделения гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов. Таким образом, овуляционному пику секреции гонадотропных гормонов предшествует пик эстрогенов. Стимулирующее действие последних облегчается прогестероном, небольшие количества которого понижают порог возбудимости нервных структур к действию эстрогенов.

Значение преовуляторного подъема уровня эстрогенов состоит еще и в том, что они сенсибилизируют гипофиз к гонадотропин-рилизинг-гормону. По мнению некоторых авторов (Döcke, Dorner, 1966), этот механизм является ведущим в позитивном влиянии эстрогенов на секрецию гонадотропинов.

Еще до окончания преовуляторного подъема ЛГ повышенная концентрация эстрадиола в крови внезапно резко падает. Если это падение предотвратить экзогенным эстрогеном, то амплитуда пиковой секреции ЛГ оказывается значительно меньшей (Turgeon, 1979). Надо полагать, сразу же вслед за срабатыванием циклического нервного механизма включается механизм отрицательной обратной связи, и в этом случае резкое снижение уровня эстрадиола в крови способствует поддержанию высокого преовуляторного уровня ЛГ. Максимальное выделение гонадотропинов у крыс отмечается между 15 и 18 ч. У женщин овуляционный пик секреции гонадотропинов имеет место в ночное время и продолжается не более 12 ч.

Под влиянием массивного выброса гонадотропинов происходит разрыв Граафова пузырька и высвобождается яйцеклетка. У крыс овуляция наступает через 10 ч после пика секреции ЛГ. На месте лопнувшего фолликула формируется желтое тело. В лютеальную фазу овариального цикла секреция гонадотропинов достигает базального уровня, резко возрастает секреция прогестерона, а в конце фазы отмечается вторая волна усиленной секреции эстрогенов, которые синтезируются лютеиновой и интерстициальной тканями. Поскольку прогестерон в высоких концентрациях угнетает возбудимость нервных половых центров гипоталамуса и реакцию гипофиза на гонадолиберин, он в этот период предотвращает сти-

мулирующее действие эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему. Во второй половине цикла у крыс усиливается продукция пролактина, который пролонгирует период существования желтого тела. У приматов аналогичная роль пролактина не доказана.

Описанная динамика гормональных показателей у женщин и самок крыс представлена на рис. 1 и 2. Она хорошо укладывается в изложенную схему регуляции полового цикла. Однако следует подчеркнуть, что у человека и обезьян оба центра — тонический и циклический — находятся, по-видимому, в пределах медиобазального гипоталамуса, на чем мы еще остановимся более подробно.

Представленная картина нейроэндокринной регуляции овуляторного цикла далека от полноты. Вне поля зрения осталась роль внегипоталамических образований, биогенных моноаминов гипоталамуса, эстрадиолсвязывающих циторецепторов, простагландинов, данные электрофизиологических исследований и др. В последующем мы еще не раз будем возвращаться к этим вопросам. Здесь же важно отметить существование половых различий в регуляции секреции гонадотропных гормонов.

Как уже отмечалось, циклический центр регуляции секреции гонадотропинов у особей мужского пола не функционирует. В. Н. Бабичев (1973) на основании изучения импульсной активности нервных клеток показал отсутствие чувствительности нейронов преоптической области половозрелых кастрированных самцов крыс к тестостерону.

В экспериментальных условиях преовуляционный пик секреции гонадотропинов может быть индуцирован введением эстрогенов. Впервые это было обнаружено Hohlweg (1934), который описал появление желтых тел в яичниках неполовозрелых крыс после единственной инъекции эстрогена. Спустя 30 лет было показано, что эта реакция гипофиза специфична для самок (Dörner, Döcke, 1966).

По наблюдениям Nillus, Wide (1971), через 72 ч после внутримышечной инъекции 1 мг эстрадиола бензоата концентрация лютеинизирующего гормона в крови повышается в среднем на 80%. У мужчин, кастрированных по поводу рака молочной железы, внутривенное введение большой дозы эстрогенов вызывает небольшое и запоздалое повышение уровня лютропина в крови (Dörner et al., 1975 b). Усиление секреции лютеинизирующего гормона, вызываемое одноразовой инъекцией эстрогена (150 мкг/кг), у кастрированных самцов крыс заметно слабее аналогичной реакции у самок (Dörner et al., 1975a; Rohde et al., 1978).

Приведенные данные характеризуют различия в организации нервных центров, ответственных за регуляцию секреции гонадотропинов, в условиях изоляции их от влияния эндогенных тестикулярных андрогенов, которые могут подавлять позитивное действие эстрогенов. Что же касается обычных физиологических условий, то здесь разница в центральном действии больших доз эст-

рогенов очевидна: у интактных самцов они ингибируют секрецию гонадотропинов, у интактных самок — стимулируют ее; причем этот вывод в равной степени справедлив для приматов (включая человека), грызунов и других видов.

Кастрация помогает выявить дополнительные половые различия в центральной регуляции гонадотропной активности гипофиза. У кастрированных самцов крыс и мышей гипофизарное содержание фоллитропина не изменяется или даже уменьшается, в то время как у самок повышается в 5—10 раз. Введение тестостерона кастрированным самкам крыс уменьшает концентрацию ФСГ-рилизинг-гормона в гипоталамусе, чего не наблюдается у кастрированных самок. В этих же условиях введение прогестерона не влияет на ФСГ-рилизинг-активность у самцов, но понижает ее у самок (Martini et al., 1968). Прогестерон по-разному влияет на секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов у кастрированных самцов и самок крыс. У самцов, например, прогестерон не стимулирует выведение фоллитропина в кровь, что имеет место у самок.

По данным Neill (1972), существуют половые различия гипоталамической регуляции секреции пролактина. В то время как у кастрированных в зрелом возрасте самцов крыс уровень пролактина плазмы (10—20 нг/мл) значительно выше, чем у овариэктомированных самок, под влиянием экзогенных эстрогенов он возрастает у самок до 100 нг/мл, а у самцов не изменяется. Эта реакция у самок предотвращалась разрезом между передней и средней частями гипоталамуса.

Как известно, биологическое действие стероидных гормонов на органы-мишени опосредуется специфическими рецепторными белками. Ткани мозга обладают способностью избирательно поглощать и удерживать половые стероиды. Поэтому естественно предположить, что особенностям гормональных влияний на нейроэндокринную систему и поведение самцов и самок должны соответствовать отчетливые различия рецепторных систем. Факты, однако, свидетельствуют о том, что такое допущение справедливо лишь отчасти.

В гипоталамусе, гипофизе и эпифизе половозрелых самцов крыс присутствуют циторецепторы с высоким сродством к тестостерону, в то время как у самок белки сходной природы не обнаружены (Gustafsson et al., 1976). По мнению авторов, это объясняет низкую чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы самок к андрогенам. По данным Whalen, Luttge (1971), уровень связывания радиоактивности после введения ^{3}H-прогестерона у гонадэктомированных самок в переднем гипоталамусе выше, чем у гонадэктомированных самцов. В других областях мозга половые различия не выявлены.

Секс-специфические особенности эстрадиол-рецепторной системы гипоталамо-гипофизарных структур проанализированы в обзоре Р. Н. Щедриной и С. В. Стурчак (1978). В ходе эстрального

цикла изменяется количество доступных эстрадиолсвязывающих мест цитозола гипоталамуса. Самое низкое их содержание отмечается в проэструсе, возможно, в связи с занятием эндогенными эстрогенами, уровень которых в проэструсе повышен, и транслокацией эстрадиол-рецепторного комплекса в ядро. У интактных и кастрированных самцов и самок крыс не обнаружено существенных половых различий во включении меченого эстрадиола в гипофиз, гипоталамус, преоптическую область, перегородку и ствол мозга, хотя у интактных самок радиоактивность удерживалась дольше, чем у самцов. При фракционировании ткани удается наблюдать более высокую эффективность связывания эстрадиола ядрами клеток гипоталамуса самок крыс по сравнению с самцами (Whalen, Massicci, 1975). В цитозоле подобные различия не выявляются.

На первый взгляд, столь значительное сходство эстрадиол-рецепторных систем самцов и самок кажется удивительным. Биологический смысл этого становится понятным, если принять во внимание, что в настоящее время многие эффекты андрогенов в центральной нервной системе связывают с их ароматизацией, т. е. с метаболическим превращением в эстрогены.

Половая дивергенция гипоталамо-гипофизарной регуляции эндокринных функций не ограничивается системой размножения. Так, у самцов крыс концентрация тиреотропного гормона в сыворотке крови в 2,8 раза выше, чем у самок, а тироксина ниже на 28% (Kieffer et al., 1976).

При анализе половых различий в секреции гормонов репродуктивной системы нельзя обойти молчанием очевидный факт совершенно разной насыщенности организма стероидами гонадного происхождения, что связано с особенностями структурной и метаболической организации мужских и женских половых желез. Достаточно отметить, что уровень циркулирующего в крови тестостерона у мужчин в 8—12 раз выше, чем у женщин, в то время как уровень эстрадиола у женщин выше в 2—4 раза.

Ряд гормональных и метаболических проявлений половой принадлежности выраженно зависит от секреции овариальных и тестикулярных стероидов, что подтверждается сглаживанием их после кастрации или введения андрогенов и эстрогенов. К ним, по-видимому, относятся такие, как более высокое дневное содержание соматотропина в сыворотке крови женщин, половые различия в циркадном ритме кортиколиберинoвой активности гипоталамуса, в концентрации секс-стероидсвязывающего глобулина и транскортина в плазме крови человека и животных, в поглощении кислорода тканями гипоталамуса и многие другие.

Особого внимания в связи с проблемой ПДМ заслуживают половые различия обмена гонадных и надпочечниковых стероидных гормонов в организме. Рассмотрению этого вопроса посвящена специальная глава. Здесь же мы хотим подчеркнуть неоспоримый факт существования у половозрелых животных таких различий,

Новосибирская
8193
БИБЛИОТЕКА
ИНВ. №

которые не зависят непосредственно от гормональной активности семенников и яичников.

Установлена разная скорость метаболизма тестостерона в гипофизе, эпифизе и гипоталамусе у самцов и самок крыс (Denef et al., 1973; Chazov et al., 1976). В частности, скорость образования 5 α-дигидротестостерона в гипофизе у первых в 2,5 раза, а 5α-андростан-3α, 17β-диола в 1,5 раза выше.

Выявлена отчетливая зависимость реакции гидроксилирования стероидов в печени от пола. Так, при инкубации микросом печени с тестостероном 16α-OH-тестостерон образуется только у самцов, а скорость образования 6β-гидроксилированного метаболита тестостерона у них значительно выше, чем у самок (Ghraf et al., 1972). 15β-гидроксилазная активность микросомной фракции печени самок крыс, напротив, в тысячи раз выше, чем у самцов (Gustafsson et al., 1976). Активность многих других ферментов обмена C_{19}-стероидов в печени также зависит от пола, в том числе активность 5α-редуктазы, стероид-3β-ол- и стероид-17β-ол-дегидрогеназ. Наконец, следует упомянуть о половых различиях обмена кортикостероидов в печени, которые обнаруживаются при определении метаболитов кортикостерона в желчи: у самцов превалирует дисульфат 5α-прегнан-3α, 11 β, 21-триол-20-она, у самок — моно- и дисульфат 5α-прегнан-3α, 11β, 15β, 21-тетрол-20-она (G.-A. Gustafsson, S. Gustaffson, 1974).

Различные формы поведения млекопитающих, такие, как проявления полового инстинкта, забота о потомстве, агрессивность, активируются или тормозятся гормонами гипофизарного, тестикулярного, овариального и надпочечникового происхождения. Совершенно естественно, что половые различия в насыщенности организма андрогенами и эстрогенами обусловливают и специфику поведенческих реакций. Однако они определяются не только этим, но и разной реактивностью нервных механизмов головного и спинного мозга к гормональным стимулам, что доказано результатами многочисленных исследований на гонадэктомированных животных, которым вводили половые стероиды (см. Вундер, 1973; Милнер, 1973).

Сложность изучения поведения у человека и животных заключается в бесконечном разнообразии его форм и выраженной видовой специфичности. У человека и обезьян зависимость полового поведения от влияния гормонов яичников и семенников обнаруживается далеко не в такой степени, как у животных, стоящих на более низких ступенях эволюции. У человека и обезьяны на первый план выступает значение социальных и психологических факторов, но роль гормонального обеспечения поведенческих актов тоже нельзя недооценивать. С другой стороны, доказано важное значение группового воспитания для проявления нормального мужского поведения у самцов морских свинок и крыс.

В чем же состоят половые различия мотивационных реакций поведения? Приведем лишь несколько примеров.

Самцы млекопитающих, как правило, более агрессивны, чем самки. Они теряют значительную часть агрессивности после кастрации и восстанавливают ее после введения андрогенов. У самок андрогены тоже усиливают агрессивные реакции, но далеко не в такой степени, как у самцов. В условиях свободного выбора половозрелые самцы крыс предпочитают пить пресную воду, а самки — соленую.

Совершенно различно поведение самцов и самок во время копуляции и в подготовительном периоде. Самки крыс, находящихся в стадиях проэструса и эструса, проявляют более высокую двигательную активность, чем самцы. При приближении самца самка принимает характерную позу (реакция лордоза). Для нормального самца типично обхватывание самки лапками и ритмичные движения таза.

В поведении нормальных животных обнаруживается более или менее выраженная бисексуальность. Установлено, что у животных любого пола имеются нервные механизмы, обеспечивающие мужское и женское поведение. У самок крыс эротизирующим фактором служат эстрогены (у женщин — андрогены надпочечников). После кастрации лордозная реакция может быть искусственно вызвана введением эстрогена как у самок, так и у самцов крыс. Однако для самок требуются значительно меньшие дозы эстрогена. Кроме того, эротизирующее действие эстрогена у них потенцируется малыми дозами прогестерона, чего нет у самцов. Проявления мужского, т. е. гомосексуального поведения находят у андрогенизированных самок крыс и морских свинок. Преобладание свойственного данному полу поведения обусловлено более высоким порогом возбудимости мужского полового центра у самок и женского центра у самцов к эротизирующему влиянию соответствующих гормонов.

Эксперименты с разрушением и раздражением различных отделов мозга и имплантацией в них половых стероидов, выполненные на разных видах животных (крысы, собаки, опоссумы и др.), позволили заключить, что центр мужского полового поведения расположен в латеральной преоптической области и переднем гипоталамусе. Электрическая стимуляция этих зон или имплантация в них кристаллов тестостерона активирует мужское половое поведение как у самцов, так и у самок, электролитическое разрушение подавляет его. В последнем случае самки сохраняют женскую половую активность, несмотря на потерю половой цикличности. Разрушение гипоталамуса в зоне вентромедиальных ядер устраняет у самок нормальную половую рецептивность, а раздражение активизирует ее.

Указанные центры спаривания не являются автономными в функциональном отношении. Они выполняют функцию интегрирующих структур, воспринимающих гормональные сигналы и сенсорные импульсы, исходящие из коры головного мозга, амигдалы, гиппокампа и других нервных образований.

Описанная двойственность нервной организации полового поведения у млекопитающих создает структурно-функциональную основу для возникновения поведенческих аномалий при нарушении половой дифференциации мозга.

СТАНОВЛЕНИЕ И СОЗРЕВАНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ РАЗМНОЖЕНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Для того чтобы понять биологическую роль ПДМ и ее связь с другими процессами индивидуального развития, необходимо рассмотреть хотя бы в общих чертах динамику становления и созревания нейроэндокринных механизмов репродукции у человека и животных. Этот вопрос отражен в ряде интересных монографий (Вундер, 1973; Донован, Ван дер Верф тен Бош, 1974; Левина, 1974, 1976; Мицкевич, 1978; Колесов, Сельверова, 1978) и обзоров (Вундер, 1971; Баранов и др., 1972; Davidson, 1974 a, b; Grumbach et al., 1974; Gupta, 1974; Odell, Swerdloff, 1976; Swerdloff, 1978; Docke et al., 1978; и др.).

Половое развитие охватывает период от закладки эмбриональных гонад до завершения формирования всего комплекса первичных и вторичных половых признаков. Оно происходит одновременно с соматическим развитием и строго координировано с ним. В пренатальном онтогенезе эти процессы обнаруживают известный параллелизм. Затем на протяжении длительного времени, вплоть до начала пубертации, темп полового развития отстает от соматического, а во время пубертации резко ускоряется и как бы догоняет его.

В принципе дефинитивное состояние репродуктивных органов может быть достигнуто задолго до окончания роста. В практике детской эндокринной патологии встречаются мальчики и девочки с преждевременным половым развитием, проявившимся в возрасте 2—7 лет. Некоторые признаки этого патологического процесса можно воспроизвести в эксперименте на неполовозрелых животных путем гормональной стимуляции, парабиотического соединения, повреждений гипоталамуса, амигдалы, stria terminalis. Приходится только удивляться мудрости природы, которая «предусмотрела» синхронизацию завершающих этапов полового и соматического развития. Способность к размножению появляется именно тогда, когда организм уже в состоянии справиться с физическими и эмоциональными нагрузками, связанными с функцией продолжения рода (либидо, спаривание, беременность, роды, уход за потомством).

Как указывалось выше, на стадии органогенеза дифференциация закладок зародышевых гонад в семенники или яичники не зависит от гормональных влияний и определяется исключительно набором половых хромосом. Уже в зачатках гонады находят стероидсинтезирующие ферменты. Однако в период внутриутробного развития яичник человека и животных, по-видимому, не секрети-

рует эстрогены. Семенник же проявляет гормональную активность очень рано — одновременно с морфологической дифференциацией клеток Лейдига. В семенниках эмбриона человека образование андрогенов зарегистрировано начиная с 9-й недели развития. Концентрация тестостерона в них нарастает к 10—16-й неделе (1,4 нг/мг), а к 25-недельному возрасту снижается вдвое. Между 11-й и 17-й неделями беременности концентрация тестостерона в крови пуповины зародышей мальчиков такая же, как у взрослых мужчин (2,7—5,8 нг/мл). У крыс продукция тестостерона семенниками начинается с 14-го дня беременности и достигает максимума в 18 дней (2,49 нг/мг), у морских свинок — с 22-го, у кроликов — с 18-го дня беременности, максимум — на 20—26-й день. Максимальная секреция тестостерона у всех изученных видов совпадает по времени со стабилизацией вольфовых протоков.

Естественно предположить, что начало секреторной активности гонад зародыша инициируется гонадотропными гормонами, которые, в свою очередь, начинают выделяться под действием зародышевых рилизинг-факторов гипоталамуса. Однако на самом деле, судя по результатам многочисленных исследований, связи между отдельными звеньями системы гипоталамус—гипофиз—гонады могут устанавливаться в восходящем направлении. Функциональная компетенция этих органов возникает несколько раньше начала выработки в организме соответствующего тропного агента, так что начальный этап их деятельности протекает относительно автономно. Во всяком случае, функционально активные семенники зародыша человека в возрасте 9—10 недель в опытах in vitro еще не отвечают усилением стероидогенеза на добавление в культуральную среду лютеинизирующего или фолликулостимулирующего гормонов. Ожидаемая реакция обнаружена у 12—18-недельных зародышей.

Хотя иммунореактивный ЛГ-рилизинг-гормон выявляется в гипоталамусе плодов человека 10—11-недельного возраста, а у крыс — с 15-го дня, его роль в пренатальной регуляции секреции гонадотропинов не доказана. Как правильно отмечает Л. В. Кузнецова (1974), гипоталамус человека к моменту рождения не достигает полного развития. В гипофизах новорожденных человеческих анэнцефалов находят ФСГ и ЛГ. Как у энцефалэктомированных крыс, так и в органной культуре зачатка аденогипофиза дифференциация железистых элементов железы протекает нормально, и синтез тропных гормонов начинается, очевидно, без участия нейросекрета гипоталамуса. Возможно, в дальнейшем гонадолиберин стимулирует гонадотропную функцию гипофиза.

Для анализа взаимоотношений между гипофизом и гонадами в раннем онтогенезе важно установить, когда гипофиз начинает продуцировать гонадотропины. Согласно уточненным в последнее время данным (Kaplan, Grumbach, 1976; Кузнецова, Скебельская, 1978; Скебельская, Кузнецова, 1978; и др.), лютеинизирующий гормон в гипофизе человека обнаруживается с 8-й недели внутри-

утробного развития, фолликулостимулирующий — с 8—10-й недели. В сыворотке крови плодов 14—19-недельного возраста концентрация иммунореактивного фоллитропина равна 3,2—46 нг/мл. С 17-й недели или даже раньше выявляются половые различия в содержании гонадотропинов, при этом концентрации ЛГ и ФСГ выше у плодов женского пола. В дальнейшем лютропиновая активность гипофиза у плодов женского пола быстро нарастает и после максимального подъема, приходящегося на 21—24-ю неделю, постепенно снижается, особенно значительно с 35—38-й недели. У плодов мужского пола содержание лютеинизирующего гормона с 14-й по 22-ю неделю почти не изменяется, а затем несколько снижается, оставаясь на этом невысоком уровне вплоть до рождения. К моменту рождения половые различия гонадотропной активности сглаживаются.

Раннее появление гонадотропной активности и пренатальные половые различия обнаружены не только у человека, но и у других млекопитающих. Роль гонадотропинов как стимуляторов гормональной активности семенников плода очевидна. Это убедительно доказано фактом задержки развития семенников и андрогензависимой дифференциации половых протоков после декапитации 22—24-дневных плодов кроликов, 73—82-дневных плодов обезьян и после гипофизэктомии 40-дневных плодов морских свинок (см. Мицкевич, 1978).

Сопоставление динамики изменений секреции гонадотропинов и андрогенов во внутриутробном периоде привело многих исследователей к убеждению, что непосредственно после начала секреторной деятельности семенников плода между ними и гипофизом устанавливаются взаимоотношения типа отрицательной обратной связи. Именно тормозным действием андрогенов объясняют более низкий уровень секреции лютеинизирующего гормона у плодов самцов по сравнению с самками. Имеются и прямые доказательства взаимных влияний гипофиза и семенников у зародышей: с одной стороны, декапитация 18-дневных эмбрионов крыс снижает синтез тестостерона и андростендиона в гонадах, с другой — введение тестостерона беременным крысам тормозит синтез андрогенов в семенниках плодов (Chouraqui et al., 1977).

Оставим пока в стороне вопрос о формировании в пре- или раннем постнатальном периоде ациклического типа нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов и рассмотрим, как происходит созревание гормональных звеньев репродуктивной системы в постнатальном развитии млекопитающих.

Forest et al. (1974) представили убедительные данные о закономерных изменениях уровня тестостерона и андростендиона в раннем постнатальном онтогенезе человека. У новорожденных мальчиков и девочек в пуповинной крови андрогены содержатся в таких же концентрациях, как у матерей, но у мальчиков тестостерона несколько больше, чем у девочек (соответственно 35,7± ± 10,5 и 26,9±8,0 нг/100 мл). Однако в 1-й день после рождения

концентрация тестостерона в периферической венозной крови мальчиков очень высока — 244 ± 101 нг/100 мл. К концу первой недели внутриутробной жизни она резко падает — до 31 ± 14,5 нг/100 мл (как и концентрация андростендиона), а затем сменяется столь же резким подъемом, достигающим пика на 2-м месяце — 265 ± 31 нг/100 мл. Начиная с 3-го месяца концентрация тестостерона постепенно снижается, и к 7-му месяцу она равна 7 ± ± 4 нг/100 мл, что приблизительно соответствует препубертатным значениям. Этот уровень тестостерона сохраняется вплоть до начала пубертации, когда он вновь начинает повышаться. У девочек содержание андрогенов в крови снижается до препубертатного уровня в течение первых двух недель после рождения. Сходные данные опубликованы Ducharme et al. (1979).

Сравнив данные, полученные на гормональных и преждевременно родившихся младенцах, Forest et al. (1974) пришли к заключению, что снижение продукции андрогенов в течение первых двух недель после рождения обусловлено отсутствием стимулирующего влияния хориогонадотропина материнского организма. Но когда содержание тестостерона в крови достигает минимума, растормаживается гонадотропная функция гипофиза и массивное выделение гипофизарных гонадотропинов вызывает второй пик секреции тестикулярных андрогенов. Тем самым подтверждается, что отрицательная обратная связь между семенниками и гипофизом устанавливается очень рано. В то же время наблюдающееся в дальнейшем уменьшение секреции андрогенов свидетельствует о незрелости этой связи и о том, что в это время продолжается созревание гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений.

Пики андрогенной активности, аналогичные описанным изменениям в постнатальном онтогенезе человека, обнаружены и у самцов морских свинок (Rigaudiere et al., 1976). В семенниках крыс максимальное содержание тестостерона выявлено с 1-го по 7-й день постнатальной жизни (Озоль, Бабичев, 1976).

Во время пубертации — в 13—14-летнем возрасте — секреция тестостерона у мальчиков прогрессивно увеличивается, так что к 16—17 годам концентрация его в плазме крови приближается к уровню тестостерона у взрослого мужчины.

Секреция эстрогенов у самок значительно запаздывает по сравнению с секрецией тестостерона у самцов. В крови самок крыс определяемые радиоиммунологическим методом количества эстрогенов обнаруживаются с 8-го дня постнатального развития. Они достигают максимума с 13-го по 16-й день, после чего снижаются до низкого уровня в 25 — 29-дневном возрасте (Ojeda et al., 1975; Бабичев и др., 1977). Прогрессивное увеличение концентрации эстрогенов в крови девочек отмечается с 10—11-летнего возраста.

Динамика содержания лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в крови мальчиков характеризуется вначале плавным, а затем ускоренным нарастанием (особенно для ЛГ)

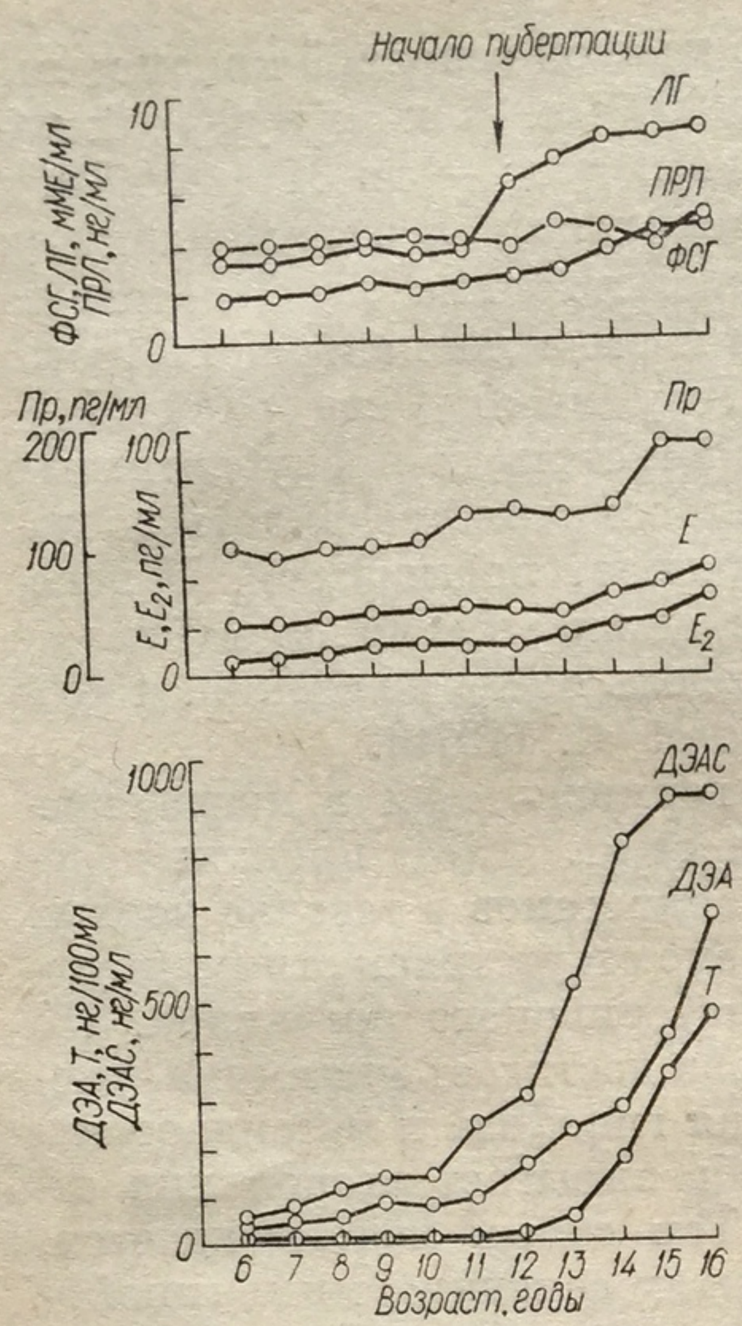


Рис. 4. Изменения содержания ЛГ, ФСГ, пролактина (*ПРЛ*), прогестерона (*Пр*), эстрадиола (E_2), эстрона (*E*), дегидроэпиандростерона (*ДЭА*), *ДЭА*-сульфата (*ДЭАС*) и тестостерона в плазме крови у мальчиков до и в течение полового созревания (по Sizonenko, 1978).

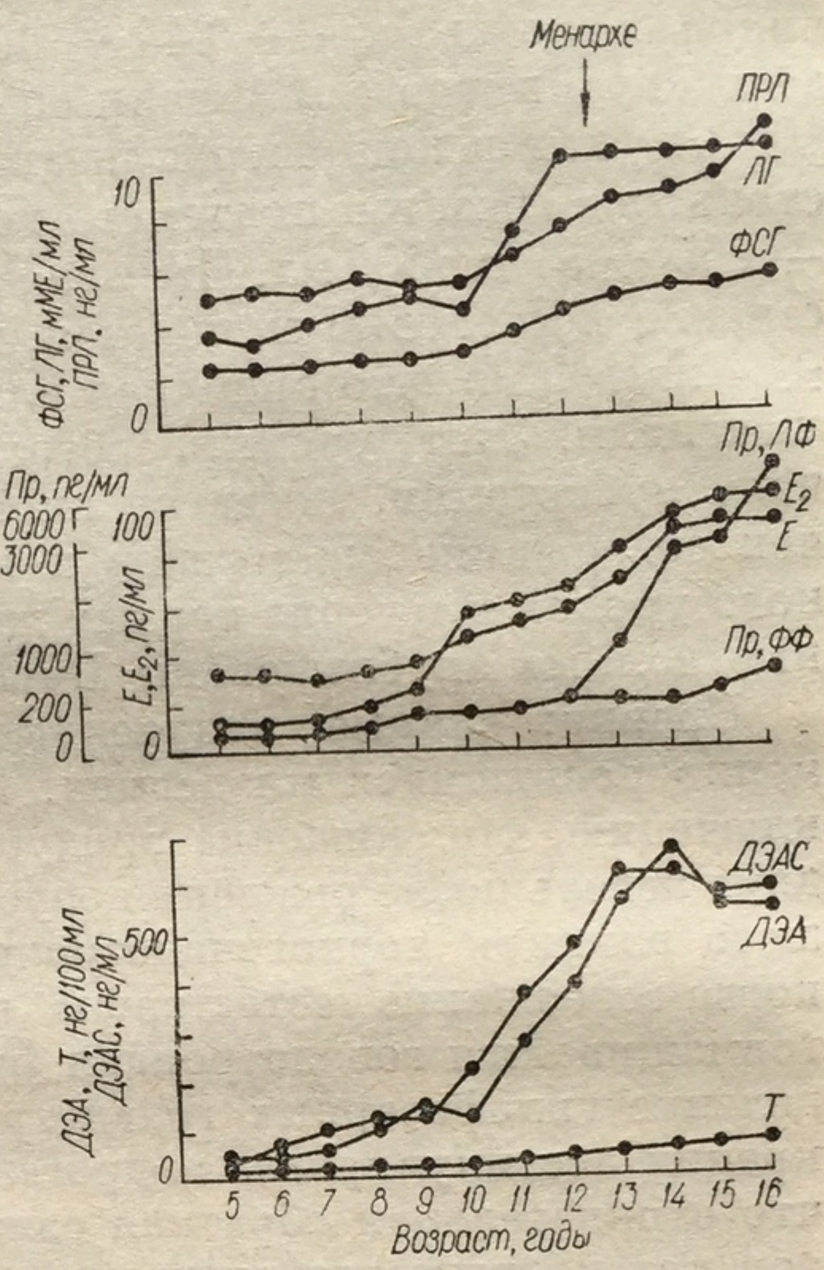


Рис. 5. Изменения содержания гормонов гипофиза, надпочечных и половых желез в плазме крови у девочек до и в течение полового созревания (по Sizonenko, 1978):

ЛФ — лютеиновая фаза овариального цикла, *ФФ* — фолликулярная фаза. Остальные обозначения, как на рис. 4.

в пубертатном периоде при относительно стабильном уровне пролактина. У самцов крыс на протяжении постнатального онтогенеза наблюдается постепенное увеличение гипофизарного содержания гонадотропинов и пролактина с некоторыми колебаниями. Содержание ЛГ в крови у них находится на относительно постоянном низком уровне (Бабичев, Озоль, 1975).

Сравнительное изучение секреции этих гормонов у мальчиков и девочек, а также неполовозрелых самцов и самок крыс позволило выявить существенные половые отличия (см. Левина, 1974; Савченко и др., 1976; Sizonenko, 1978). В отличие от мальчиков, у девочек во время полового созревания уровень пролактина значительно возрастает, а уровень ЛГ повышается не так быстро. Концентрации гонадотропинов и пролактина у развивающихся крыс подвержены заметным колебаниям. В. Н. Бабичев и соавт. (1977) наблюдали три пика увеличения уровня лютропина в гипофизе самок крыс — на 18, 22 и 37-й дни жизни, Döhler et al. (1977) — два пика на 19—21-й и 31—33-й дни. Небольшие расхож-

дения в сроках, надо полагать, связаны с породными особенностями использованных в опытах крыс. В динамике фолликулостимулирующего гормона у самок обращает внимание резкое увеличение его гипофизарного содержания в течение 2-й и 3-й недели жизни. На 20—31-й день оно достигает уровня, в несколько раз превышающего таковой у взрослых животных, а затем постепенно снижается. Повышение содержания пролактина начинается в 17-дневном возрасте и достигает максимума на 35-й день. В то время как у самцов появление зрелых сперматозоидов в семенных канальцах не сопровождается значительными изменениями секреции гипофизарных гормонов, у самок накануне открытия вагины и первой овуляции содержание гонадотропинов и пролактина в гипофизе резко снижается. Во время первого овуляторного цикла уровни пролактина и лютропина вновь возрастают, а фоллитропина остается низким.

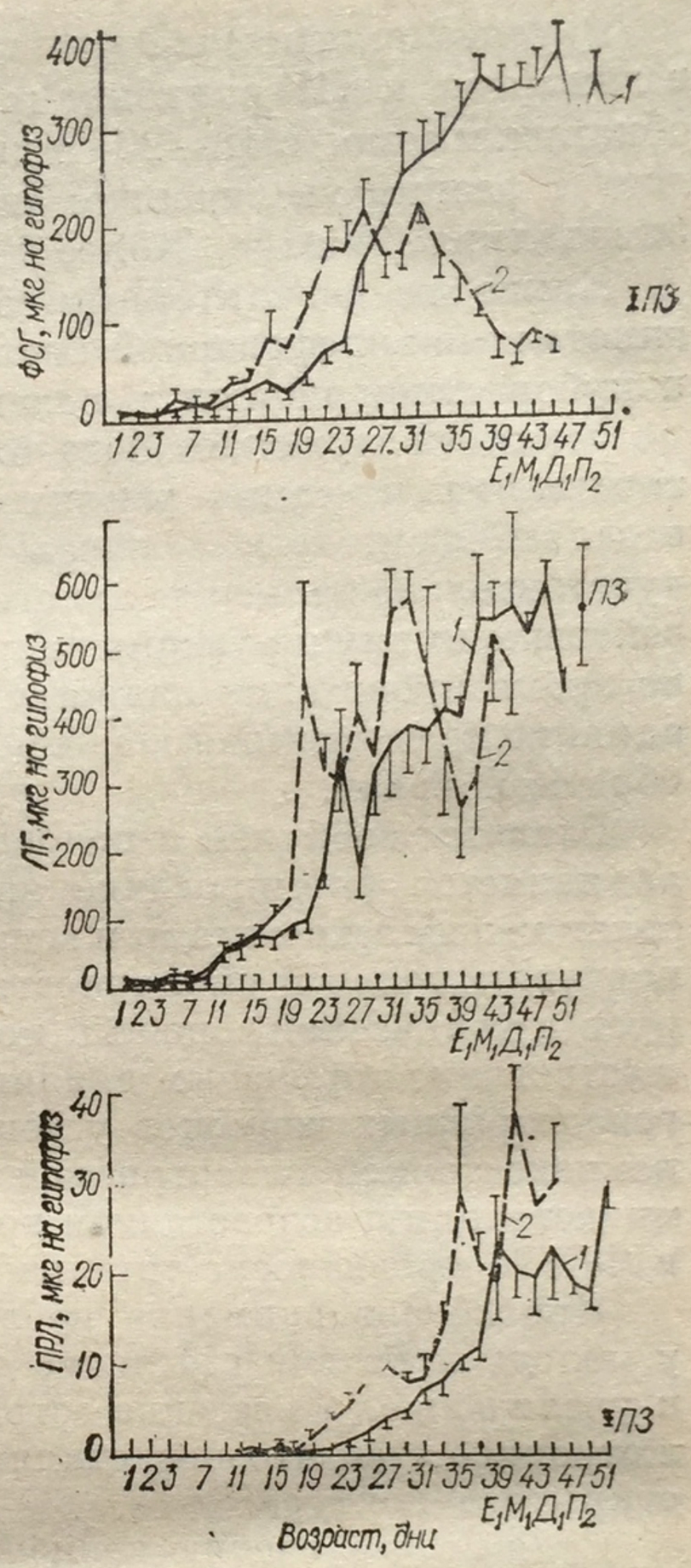


Рис. 6. Половые различия содержания *ЛГ*, *ФСГ* и пролактина (*ПРЛ*) в гипофизе крыс в постнатальном онтогенезе (по Döhler et al., 1977):

1 — самцы, *2* — самки, *ПЗ* — у половозрелых самок в диэструсе; E_1 — день открытия влагалища; M_1 — первый метаэструс; $Д_1$ — первый диэструс; $П_2$ — ближайший проэструс.

Не имея возможности детально изложить динамику изменений гормональных параметров полового развития, мы отсылаем читателя к соответствующим иллюстрациям (рис. 4—6).

К сказанному следует добавить, что между содержанием лютеинизирующего гормона в гипофизе и крови развивающихся крыс существуют, как правило, параллельные отношения, а между ЛГ-рилизинг-активностью гипоталамуса и уровнем ЛГ в крови — инверсивные. Вначале ЛГ-рилизинг-активность быстро, но плавно нарастает в ходе постнатального развития, затем изменяется ступенеобразно: у самок отмечены пики активности на 5-й и 25-й дни жизни со значительным снижением к 37-му дню; у самцов имеются три пика — на 7, 14—17 и 45-й дни с последующим снижением на 52—60-й дни жизни (Goomer et al., 1977).

Интересно отметить, что возрастание содержания лютропина в гипофизе и ЛГ-рилизинг-гормона в гипоталамусе самок крыс, обнаруживаемое с 18—20-го дня постнатального развития, совпадает с резким увеличением гипоталамической концентрации норадреналина (Wuttke, Höhn, 1978).

Какие же регуляторные взаимоотношения существуют между гипоталамо-гипофизарной системой и гонадами в препубертатном и пубертатном периодах развития?

У особей мужского пола отрицательная обратная связь, установившаяся на самых ранних стадиях онтогенеза, сохраняется и в дальнейшем, хотя в начале пубертатного периода изменяется чувствительность центрального звена гонадостата к тормозному действию циркулирующих андрогенов. По мнению Martini (1977a), во время пубертации андрогены могут оказывать стимулирующее влияние на секрецию гонадотропинов по принципу положительной обратной связи.

Главным событием в половом созревании особей женского пола является формирование механизма положительной обратной связи между эстрогенами и гонадотропинами, что приводит к установлению половой цикличности. Наряду с этим у них функционирует и тонический нервный центр секреции гонадотропинов. Существование тормозных влияний половых стероидов на секрецию гонадотропных гормонов у неполовозрелых крыс подтверждается компенсаторной гипертрофией семенника или яичника после гемикастрации и возрастанием концентрации иммунореактивных ЛГ и ФСГ в крови после тотальной кастрации.

Привлекает внимание наблюдение Knobil (1976) о том, что у молодых обезьян в отличие от крыс овариэктомия не приводит к увеличению, а введение эстрадиола — к уменьшению секреции лютропина, так что последняя у них регулируется по принципу открытого контура.

Судя по увеличению концентрации циркулирующего лютропина после однократной инъекции эстрадиола, позитивный эффект эстрогенов у нормально развивающихся девочек появляется на 4-й стадии полового созревания (Presl et al., 1976). У самок крыс индуцированный эстрогенами и потенцируемый прогестероном пик секреции лютеинизирующего гормона может быть вызван в 14—15-дневном возрасте (Kronibus, Wuttke, 1977; Puig-Duran, 1978), но нормальное функционирование этого механизма начинается, по-видимому, не раньше 21-го дня постнатальной жизни.

Необходимой предпосылкой взаимодействия между половыми стероидами и мозгом является наличие циторецепторов стероидных гормонов. Рецепторные белки, специфически связывающие 5α-дигидротестостерон, обнаружены в гипоталамусе 7-дневных крыс (Kato, 1976) и 3-дневных мышей (Attardi, Ohno, 1976), что согласуется с наблюдениями о раннем формировании отрицательной обратной связи у самцов. Концентрация рецепторов у самок

крыс быстро растет между 14-м и 21-м днями жизни и достигает плато к 28-му дню. У самцов количество рецепторов в 7-дневном возрасте больше, чем у самок. Оно повышается к 14-му дню и сохраняется на этом уровне всю жизнь.

Анализ возрастных изменений эстрадиолсвязывающей системы мозга самок крыс (Бабичев, Перышкова, 1978; Щедрина, Стурчак, 1978; Greenstein, 1978) показывает, что хотя гипоталамус и другие структуры новорожденных крыс способны поглощать большие количества эстрадиола, связывание гормона у них обеспечивается преимущественно неспецифическими белками, которые весьма близки или идентичны эстрогенсвязывающему белку крови — α-фетопротеину — и отсутствуют у взрослых животных. Отличительными свойствами этого белка являются высокая связывающая способность и низкое сродство к эстрадиолу. Кроме того, в гипоталамусе новорожденных крыс находится небольшое количество специфических эстрадиолсвязывающих макромолекул, идентичных рецепторам взрослых животных. Эти рецепторы созревают к 21—24-му дню постнатальной жизни, что по времени совпадает с падением уровня неспецифического связывания гормона и исчезновением из крови α-фетопротеина. Рецепторы прогестерона в гипоталамусе самок крыс обнаружены с 10-го дня после рождения, их концентрация максимальна на 21-й день.

Важно подчеркнуть, что именно в это время появляется и способность гипоталамо-гипофизарной системы реагировать на позитивное действие эстрогенов усилением секреции лютеинизирующего гормона. Поэтому естественно полагать, что созреванию эстрадиол- и прогестеронсвязывающей систем мозга принадлежит ведущая роль в становлении положительной обратной связи и начале пубертации.

Поскольку подавляющая часть исследований по проблеме ПДМ проводится на крысах, важно проследить последовательность основных событий репродуктивной системы на протяжении всего периода полового развития — от рождения до завершения пубертации. Döcke et al. (1978) представляют эту последовательность у самок следующим образом.

В инфантильном периоде, который длится от рождения до 3-недельного возраста, незрелость эстрадиолрецепторной системы гипоталамуса и высокий уровень (более 99 %) связывания циркулирующих эстрогенов α-фетопротеином являются причиной низкой эффективности ингибиторного действия эстрогенов на секрецию гонадотропинов в системе отрицательной обратной связи. Это проявляется в одновременном возрастании концентрации эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона на 15-й день жизни. У некоторых животных отмечают транзиторные подъемы уровня лютропина в крови до преовуляторных величин. Наблюдается быстрый рост фолликулов в яичниках до антральной стадии, но овуляция может быть индуцирована гонадотропинами только после 20-го дня.

Отрезок времени с 20-го по 28-й день жизни соответствует раннему ювенильному периоду. Он характеризуется стабильно низким уровнем фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и постепенно возрастающим уровнем пролактина. В яичниках находят фолликулы среднего и крупного размеров, на стимуляцию гонадотропинами они отвечают овуляцией. Эстрадиол-связывающая рецепторная система гипоталамуса достигает зрелого состояния. Главным событием этого периода следует считать созревание механизма положительной обратной связи, т. е. способности эстрогенов стимулировать выделение гонадотропинов. Гипоталамическая ЛГ-рилизинг-активность возрастает до значений, свойственных половозрелым животным. В итоге к концу раннего ювенильного периода окончательно формируются механизмы регуляции тонической и циклической секреции гонадотропных гормонов.

Поздний ювенильный период длится 1—2 недели в зависимости от породных особенностей и охватывает время от конца 4-й недели жизни до начала пубертации. Концентрации ФСГ и ЛГ сохраняются низкими, а пролактина и эстрадиола слегка увеличиваются. Яичники содержат готовые к овуляции фолликулы.

Заключительный этап полового развития — пубертация. Она начинается внезапным подъемом уровня эстрогенов в крови, вслед за чем происходит открытие входа во влагалище, а затем первая овуляция с последующей овариальной и вагинальной цикличностью. В то время как овуляция вызывается индуцированным эстрогенами пиком секреции гонадотропных гормонов, причиной открытия влагалища служит, по-видимому, местное действие эстрогенов на ткани гениталий.

Что же является непосредственной причиной начала пубертации, каковы ее пусковые механизмы? Широко распространена точка зрения, согласно которой пубертатный скачок у самцов обусловлен повышением порога чувствительности гипоталамуса к тормозному действию циркулирующих в крови половых стероидов. Следовательно, секреция гонадотропинов возрастает в результате того, что гипоталамический механизм регуляции тонической секреции гонадотропинов, работающий по принципу отрицательной обратной связи (гонадостат), начинает функционировать на более высоком пороговом уровне.

С этой точкой зрения успешно конкурирует другая, в которой активная роль отводится гонадам. Начало пубертации сторонники данной концепции связывают с созреванием рецепторов лютеинизирующего гормона в тестикулах. Необходимой предпосылкой этого служит воздействие фолликулостимулирующего гормона, под влиянием которого увеличивается количество гонадотропных рецепторов в гонадах и повышается чувствительность желез к действию лютропина.

У самок начало пубертации неразрывно связано с включением триггерного механизма циклического нервного центра секреции

гонадотропинов. Высказывается мнение, что определяющим пусковым фактором служит увеличение концентрации свободной фракции циркулирующих эстрогенов вследствие исчезновения α-фетопротеина.

Трудно отрицать важную роль всех упомянутых факторов как инициаторов пубертата. Но картина прояснится окончательно только тогда, когда будут учтены и другие, по-видимому, не менее важные факторы. В этом отношении значительную роль играют амигдала, гиппокамп и некоторые другие внегипоталамические образования мозга. Так, например, по сообщению Kawakami et al. (1978), электростимуляция медиальной преоптической зоны, вентрального гиппокампа или латеральной амигдалы задерживает наступление пубертации у самцов крыс. В то же время стимуляция латеральной амигдалы ускоряет половое созревание самок крыс. Очевидно, внегипоталамические структуры мозга опосредуют действие интероцептивных и экстероцептивных раздражителей, таких, как афферентная импульсация из половых органов, влияние света, запаха и т. д.

Среди факторов, обусловливающих половое созревание, нужно назвать также следующие: 1) препубертатное повышение чувствительности гипофиза к ЛГ-рилизинг-гормону; 2) уменьшение 5α-редуктазной активности тканей мозга и гипофиза у самцов, приводящее к снижению скорости образования 5α-дигидротестостерона, который обладает сильным ингибирующим действием на секрецию гонадотропинов; 3) возможное включение у самцов механизма стимулирующего действия андрогенов на гонадотропную функцию гипофиза; 4) усиление секреции надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона и его сульфата, андростендиона, эстрона.

Наконец, нельзя не упомянуть о значении эпифиза в регуляции процесса полового созревания. Экстракты эпифиза, содержащие мелатонин и вещества полипептидной природы, угнетают секрецию гонадотропинов и чувствительность половых желез к ним. Эпифизэктомия ускоряет половое созревание. С эпифизом связывают происхождение гонадотропингибирующего фактора, присутствующего в моче детей препубертатного возраста.

По-видимому, ингибиторные влияния эпифиза и внегипоталамических структур реализуются через гипоталамус. В этом отношении показательны наблюдения о преждевременном половом созревании животных после разрушения вентральной части переднего гипоталамуса (Донован, Ван дер Верф тен Бош, 1974). Таким образом, можно заключить, что темп полового развития регулируется в конечном счете соотношением тормозных и стимулирующих влияний гипоталамуса и начало пубертации определяется изменением этого соотношения в пользу стимулирующих влияний.

В ходе полового развития формируются также секс-специфические особенности поведения. Хотя интерес к противоположному полу проявляется уже в препубертатном возрасте (прежде всего

под влиянием соответствующего воспитания и накопления социального опыта), истинное половое влечение пробуждается лишь к концу полового созревания. Оно возникает в результате активирующего (эротизирующего) влияния половых стероидов на соответствующие нервные механизмы мотивации поведения.

Как будет показано далее, окончательный результат функциональной дифференциации мозга, выражающийся в формировании присущих данному полу особенностей поведения и нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов, в значительной мере зависит от характера и интенсивности гормональных воздействий в раннем онтогенезе.

РАННЯЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГОНАДОТРОПИНОВ И МЕТАБОЛИЗМА СТЕРОИДОВ

В физиологических условиях структурно-функциональные изменения в яичниках, матке и влагалище адекватно отражают циклический характер секреции ФСГ и ЛГ. Желтое тело, образующееся на месте лопнувшего Граафова пузырька, служит достаточно убедительным свидетельством происшедшей овуляции. Циклическим колебаниям секреции гонадотропинов, и следовательно, эстрогенов и гестагенов, соответствуют и регулярные цитологические изменения вагинального эпителия. Например, у крыс накануне овуляции, в стадии проэструса, при микроскопическом исследовании вагинальных мазков обнаруживаются крупные эпителиальные клетки с ядрами, а в стадии эструса (течки) — интенсивное ороговение слизистой.

Если самцу крысы, орхиэктомированному после достижения половой зрелости, пересадить в переднюю камеру глаза кусочек яичника инфантильной крысы, то под влиянием тонической гонадотропной стимуляции со стороны гипофиза реципиента в трансплантате происходит интенсивный рост фолликулов. Однако овуляция не наступает, и желтые тела в нем не обнаруживаются. Хотя овариальный трансплантат секретирует эстрогены, они не способны вызвать соответствующий ответ циклического центра гипоталамуса и достаточный для овуляции пик секреции ЛГ. В идентичных условиях опыта у овариэктомированных самок, как и следовало ожидать, трансплантированный яичник вступает в реципрокные взаимоотношения с центральной нервной системой и гипофизом, приводящие к циклической деятельности системы гипоталамус—гипофиз—яичник. Вследствие этого в трансплантате обнаруживают фолликулы на разных стадиях развития и желтые тела.

Именно такой методический подход был использован Pfeiffer (1936), когда он решил выяснить, являются секс-специфические особенности секреции гонадотропинов у животных врожденными или они формируются под влиянием гормонов половых желез в ходе индивидуального развития. С этой целью он удалял гонады

у новорожденных крыс и в возрасте 2—2,5 мес пересаживал им в переднюю камеру глаза яичники неполовозрелых животных. Появление желтых тел в трансплантатах у взрослых, неонатально овариэктомированных животных свидетельствовало о том, что способность к циклическому выделению гонадотропинов у самок крыс развивается независимо от присутствия яичников. Но самое удивительное состояло в том, что желтые тела были найдены и у взрослых самцов, которые были кастрированы в первые сутки после рождения. Следовательно, заключил Pfeiffer, к моменту рождения гипофиз крысы еще не дифференцирован по признаку половой принадлежности. Мужской, ациклический тип секреции гонадотропных гормонов формируется уже после рождения при непосредственном участии гормонов семенника.

Логично предположить, что у новорожденных самок крыс экзогенные андрогены должны вызывать аналогичную перестройку центральной регуляции секреции гонадотропинов. И действительно, у крыс репродуктивного возраста в результате раннего постнатального введения тестостерона (Green, Ivy, 1937) или пересадки новорожденным самкам под кожу шеи тестикулярной ткани (Pfeiffer, 1936) возникают глубокие нарушения репродуктивной системы — непрерывная течка, ановуляторное бесплодие.

Pfieffer (1936) рассматривал гипофиз как объект непосредственного воздействия гормонов семенников в аспекте половой дифференциации секреции гонадотропинов. Существенная поправка в это представление была внесена после опубликования результатов опытов с обменными трансплантациями гипофизов самцов и самок крыс и мышей в область турецкого седла (Harris, Jacobsohn, 1952; Martinez, Bittner, 1956). Пересаженный гипофизэктомированному самцу гипофиз самки функционирует по мужскому типу. Напротив, находясь в контакте со средним возвышением гипоталамуса гипофизэктомированной самки, гипофиз самца начинает работать в свойственном самкам ритме, т. е. обнаруживает способность к циклической секреции гонадотропных гормонов. Следовательно, половые различия функциональной активности гипофиза полностью определяются соответствующими особенностями гипоталамических и, возможно, других нервных механизмов репродукции.

Как показали Segal, Johnson (1959), гипофиз неонатально андрогенизированной самки, будучи пересажен под срединное возвышение гипофизэктомированной самки крысы, восстанавливает у реципиента нормальный эстральный цикл.

Уже одних этих наблюдений достаточно, чтобы прийти к выводу о существовании препубертатной гормональной детерминации ПДМ. Основываясь на результатах опытов с пренатальной андрогенизацией самок морских свинок, Dantchakoff (1938), а вслед за нею Phoenix et al. (1959) и другие авторы распространили вывод об андрогензависимой половой дифференциации секреции гонадотропинов в раннем онтогенезе на нервную регуляцию полового поведения.

Открытие ПДМ выдвинуло ряд новых вопросов. Является ли ПДМ обязательным этапом индивидуального развития для всех видов млекопитающих? Какие именно гормоны детерминируют этот процесс? На каком отрезке онтогенеза он осуществляется? Какие структуры центральной нервной системы ответственны за маскулинизацию секреции гонадотропинов и полового поведения у самцов и андрогенизированных самок? Обратимы ли последствия ПДМ и ее нарушений? Какие клеточные и молекулярные процессы имеют отношение к ПДМ?

Эти и многие другие вопросы стали предметом многочисленных исследований, основные результаты которых отражены в монографиях (Dörner, 1972, 1976) и обзорах (Saunders 1968; Бабичев, 1969; Вундер, 1969, 1978; Gorski, 1971; Мицкевич, 1972; Резников, 1977а, 1978а; Toran-Allerand 1978; Götz et al., 1979; и др.).

Для изучения ПДМ используют разнообразные методические подходы: кастрацию, введение гормонов, трансплантацию органов, стереотаксическую технику, применение антиандрогенов и антиэстрогенов, антисывороток к гонадотропинам и стероидам, нейротропных препаратов и т. д. Наиболее часто применяемыми приемами являются неонатальная андрогенизация и эстрогенизация самок крыс. Причины популярности такого способа экспериментального моделирования нарушений ПДМ вполне понятны — отсутствие цикличности выделения гонадотропных гормонов может быть легко установлено по цитологической картине влагалищных мазков, которая в этом случае характеризуется постоянной корнификацией эпителия (персистентный эструс).

Весьма интересны наблюдения об андрогензависимой перинатальной дифференциации полового и родительского поведения. Кастрация новорожденных самцов крыс, несмотря на последующую заместительную терапию андрогенами, резко снижает их спаривательную активность при контакте с самками, угнетает копулятивные реакции. В постпубертатном возрасте после введения эстрогенов или андрогенов они реагируют на присутствие самцов сексуальным возбуждением, проявлениями гомосексуальности, которая может быть предотвращена единственной инъекцией ТП в первый день внеутробной жизни или разрушением у взрослых животных вентро-медиальной области гипоталамуса, где локализован центр женского полового поведения.

Блокада действия андрогенов в раннем онтогенезе посредством введения антиандрогенов (например, ципротерона ацетата) может привести к полной инверсии полового поведения: такие самцы крыс принимают позу лордоза при приближении нормальных самцов. Аналогичные данные получены в опытах на собаках (Neumann et al., 1970).

Введение ТП новорожденным самкам крыс ослабляет половую рецептивность у взрослых животных и может привести к извращению сексуальной ориентации — проявлению типичных реакций самца при встрече с нормальной самкой. Проявление роди-

тельского инстинкта и агрессивности также зависит от гормональных влияний в раннем онтогенезе. В условиях дефицита тестикулярных андрогенов у самцов крыс организуется типичное материнское поведение. Усиление агрессивного поведения наряду с дефеминизацией полового поведения отчетливо проявляется у взрослых самок золотистых хомячков после неонатальной андрогенизации.

В перинатальном периоде развития крыс-самцов тестикулярные андрогены осуществляют необратимую дифференциацию метаболизма стероидных гормонов в печени, которая выражается, в частности, в более высокой скорости гидроксилирования стероидов у самцов и 5α-редуктазной активности у самок (Moor, Denef, 1968; Gustafsson et al., 1974, 1977). Кастрация новорожденных самцов или блокада действия эндогенных андрогенов у них посредством введения эстрогенов феминизируют процессы стероидного метаболизма в печени и уменьшают чувствительность вентральной простаты и семенных пузырьков к андрогенам в зрелом возрасте. Роль андрогенов как гормональных детерминант метаболизма стероидов подтверждается маскулинизацией ферментативной активности печени самок крыс, которым непосредственно после рождения инъецировали тестостерон. Андрогензависимые изменения обмена стероидных гормонов у крыс обоего пола проявляются только после 30-го дня постнатальной жизни.

Некоторые параметры полового развития зависят от гормональных влияний в раннем онтогенезе. Единственная инъекция ТП новорожденной самке крысы способна значительно ускорить начало полового созревания. Как и многие другие исследователи, мы неоднократно наблюдали преждевременное открытие влагалища у крыс, получавших инъекцию ТП в дозе 0,25—1,25 мг на 3—5-й день после рождения.

Характер половой дифференциации секреции гонадотропинов, поведения и метаболизма стероидов определяет фенотипический пол животных в такой же мере, как и анатомические особенности гениталий и характеристика вторичных половых признаков. Хотя у каждого из исследованных видов млекопитающих имеются свои особенности, складывается впечатление, что у многих из них становление нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы проходит через стадию ПДМ. Отдаленные последствия нарушений ПДМ, сходные с таковыми у крыс, обнаружены у самцов и самок мышей (Barraclough, Leathem, 1954), морских свинок (Phoenix, et al., 1959; Goy et al., 1964), (Борисова, 1970), хомячков (Swanson, 1966), овец (Short, 1974; Karsch, Foster, 1975), собак (Neumann et al., 1970), свиней (Hinz et al., 1974; Elsaesser et al., 1979).

Кастрация, введение андрогенов и антиандрогенов, имплантация стероидов в мозг и другие воздействия нарушают ПДМ при условии, что они применяются в определенные, так называемые критические, периоды развития. После завершения процесса диф-

ференциации гормональный импринтинг становится невозможным. Так, кастрация самцов крыс после 3—5-го дня постнатальной жизни уже не способна предотвратить формирование ациклического типа секреции гонадотропинов у зрелых животных. Точно так же воздействие ТП после 7-го дня жизни самок не вызывает впоследствии ановуляторного бесплодия. В то время как у незрелорождающихся животных (крысы, мыши) ПДМ происходит в перинатальном возрасте и заканчивается через несколько дней после рождения, у животных с более продолжительным периодом внутриутробного развития (овцы, морской свинки, кролика, свиньи и др.) ПДМ осуществляется задолго до рождения.

Гормонозависимая дифференциация нервных и эндокринных механизмов, ответственных за половое созревание, ритм секреции гонадотропинов, метаболизм стероидов, поведение и рост не совпадают во времени. Эти процессы программируются раздельно, так что в условиях эксперимента можно воспроизвести нарушение только одного из них при полном или частичном отсутствии нарушений других процессов. По мнению Gorski (1971), поведенческая система крыс менее чувствительна к андрогенам и дифференцируется несколько позже, чем регуляция секреции гонадотропинов.

Видовые особенности ПДМ состоят не только в разной продолжительности и временной локализации критического периода, но и в разной чувствительности компетентных нервных структур к организующему действию стероидов в раннем онтогенезе. Если наличие или отсутствие желтых тел в трансплантированных или собственных яичниках позволяет лишь альтернативно характеризовать функционирование циклического центра регуляции гонадотропной активности гипофиза (по наличию или отсутствию овуляции), то исследование реакции ЛГ плазмы крови на введение эстрогена предоставляет возможность количественной оценки чувствительности гипоталамуса к позитивному действию эстрогенов.

У кастрированных в половозрелом возрасте овец подкожная имплантация эстрадиола-17β повышает уровень иммунореактивного ЛГ плазмы крови в 50—150 раз, в то время как у кастрированных баранов позитивный эффект эстрогена отсутствует (Short, 1974; Karsch, Foster, 1975). Однако у кастрированных половозрелых крыс-самцов удается наблюдать стимулирующее влияние эстрадиола на секрецию ЛГ, хотя и в меньшей степени, чем у самок (Dörner et al., 1975a). Отсутствие овуляций в овариальных трансплантатах у самцов крыс, кастрированных в зрелом возрасте, объясняется, по нашему мнению, тем, что повышение концентрации ЛГ в крови если и имеет место, то все равно не достигает критического уровня.

Данные о частичном сохранении ответной реакции ЛГ на эстроген важны, так как показывают несостоятельность прежних представлений о ПДМ как о процессе, определяющем абсолютную рефрактерность гипоталамо-гипофизарной системы к позитивному

действию эстрогенов у самцов. Речь в данном случае может идти об изменении порога чувствительности к эстрогенам. Кроме того, этот процесс не является совершенно необратимым. Как будет показано в дальнейшем, длительная эстрогенизация может снять блокаду чувствительности циклического центра гипоталамуса к эстрогенам у животных, гипоталамус которых дифференцирован по мужскому типу.

Изучая механизм биологического действия гормонов при введении их в организм в больших дозах, исследователь всегда подвергается риску принять обнаруживаемые эффекты за проявление физиологического действия гормонов, в то время как на самом деле они могут отражать их фармакологические свойства. Не преуменьшая основополагающего значения первых исследований Barraclough, Leathem (1954), Barraclough (1961), описавших стерилизующее действие единственной инъекции 1 или 1,25 мг ТП новорожденным самкам мышей и крыс, необходимо все же подчеркнуть, что они не решили вопроса о возможности аналогичного влияния физиологических количеств андрогенов. Поэтому привлекает внимание сообщение о возникновении персистентного эструса у крыс, получавших с 1-го по 10-й день жизни по 0,05 мкг ТП в день (Sheridan, et al., 1973).

Возможность повреждающего действия эндогенных андрогенов на формирование полового поведения в период внутриутробного развития продемонстрировали Clemens et al. (1979). Помет крыс извлекали из матки путем кесарева сечения в последний день беременности и подсаживали к лактирующей самке. При проведении операции фиксировали положение плодов разного пола. Оказалось, что у взрослых самок, находившихся в роге матки между двумя плодами-самцами, увеличивается частота проявления полового поведения по типу самца и признаков вирилизации гениталий. Указанные аномалии могли быть предотвращены пренатальным введением антиандрогена флутамида.

Как указывалось в предыдущем разделе, взаимоотношения между тестикулярными андрогенами и секрецией ЛГ и ФСГ по принципу отрицательной обратной связи устанавливаются еще во время внутриутробного развития. Это свидетельствует о вероятности того, что программируемые тестостероном в раннем онтогенезе потеря способности к циклическому выделению гонадотропинов и мужской тип поведения обусловлены индуцируемым тестостероном угнетением гонадотропной активности гипофиза, а не действием самого стероида.

Экспериментальную проверку этой гипотезы осуществили Korenbrot et al., 1975). Кастрированные самцы и нормальные самки крыс получали ТП или дигидротестостерон с 1-го по 10-й день после рождения. У них определяли содержание гонадотропинов в плазме крови, а по достижении возраста половой зрелости исследовали цикличность выделения гонадотропинов и лордозную реакцию. Оба андрогена уменьшали концентрацию ФСГ и ЛГ в плазме

новорожденных кастрированных самцов и концентрацию ЛГ у новорожденных самок, но только тестостерон вызывал маскулинизацию секреции гонадотропных гормонов и полового поведения. Дигидротестостерон оказался неэффективным в этом отношении, несмотря на индуцированное им снижение уровня ФСГ и ЛГ. Следовательно, влияние тестостерона на ПДМ не зависит от его способности подавлять секрецию гонадотропных гормонов. Более того, процесс андрогензависимой ПДМ у новорожденных самцов крыс может быть ускорен не дефицитом, а избыточным количеством гонадотропинов (Arai, Serisawa, 1973) и ослаблен введением антисыворотки к ним (Goldman et al., 1972; Gupta 1978). Таким образом, гонадотропины играют важную роль в поддержании секреторной активности семенников и маскулинизации гипоталамуса андрогенами в критическом периоде ПДМ.

Не только андрогены, но и другие стероидные гормоны могут способствовать дифференциации мозга по мужскому типу. Значительный интерес представляют наблюдения, согласно которым изменения нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов и поведения, свойственные неонатальной андрогенизации самок крыс и хомячков, возникают также в результате неонатальной экзогенной эстрогенизации (Dörner, 1972, 1974; Донован, Ван дер Верф тен Бош, 1974; Вундер, 1978) или имплантации эстрогена в гипоталамус (Döcke, Dörner, 1975). Воздействие высоких, нефизиологических концентраций эстрогенов на развивающийся мозг самки в раннем онтогенезе не только угнетает сексуальную рецептивность в зрелом возрасте, но и резко усиливает проявление мужского полового поведения. Одновременно происходит такая перестройка нейроэндокринной системы, что когда неонатально эстрогенизированные животные становятся взрослыми, у них отсутствует циклическое выделение гонадотропинов и овуляция не происходит. Этот так называемый парадоксальный эффект эстрогенов в критическом периоде ПДМ становится понятным, если допустить справедливость гипотезы, согласно которой маскулинизацию гипоталамуса вызывают непосредственно не сами андрогены, а продукты их метаболической ароматизации в нервной ткани, т. е. эстрогены. В нормальных физиологических условиях присутствие в крови и мозгу развивающихся самок эстрогенсвязывающего белка α-фетопротеина и, возможно, прогестерона предохраняют незрелую нейроэндокринную систему от эстрогенов материнского организма и незначительного количества эндогенных эстрогенов.

Взаимоотношения в действии андрогенов и эстрогенов на ПДМ далеко не столь просты, как может показаться на первый взгляд. Например, введение больших доз эстрадиола бензоата новорожденным самкам крыс не способно изменить направление половой дифференциации ферментов метаболизма стероидов в печени по типу самки. У самцов же неонатальная эстрогенизация способствует развитию ферментативной активности, характерной для

самок (Schriefers et al., 1972). Введение новорожденным самцам крысы больших доз эстрогенов не усиливает маскулинизацию, а напротив, подавляет ее, вызывая впоследствии гипогонадизм и вторичную гипосексуальность поведения (Dörner, 1972). По-видимому, в этом случае превалирует антиандрогенная активность эстрогенов и их прямое повреждающее действие на гипоталамо-гипофизарную систему и гонады.

Нарушение андрогензависимой дифференциации структур мозга, ответственных за половое поведение, возникает и при введении новорожденным самцам крыс больших доз прогестерона (Diamond et al., 1973) и синтетического гестагена — хлормадинона ацетата (Hinz, Dörner, 1974). Такое действие гестагенов объясняют, с одной стороны, их способностью подавлять секрецию гонадотропинов, что должно приводить к уменьшению продукции андрогенов в текстикулах, а с другой — антиандрогенной активностью гестагенов как конкурентных антагонистов тестостерона в органах-мишенях.

Проявления ранней стероидной регуляции ПДМ затрагивают также процессы, не имеющие непосредственного отношения к осуществлению репродуктивных функций. Довольно подробный анализ сведений по данному вопросу представлен в обзоре П. А. Вундера (1978).

Известно, что скорость роста неполовозрелых самцов многих млекопитающих выше, чем самок. Введение ТП новорожденным самкам крыс или морским свинкам с 1-го по 25-й день внутриутробного развития стирает половые различия в темпе роста тела: андрогенизированные самки растут быстрее контрольных. То же наблюдается и у неонатально эстрогенизированных крысят-самок, что указывает на общность механизмов маскулинизации эстрогенами и андрогенами нервных структур, регулирующих рост, секрецию гонадотропинов и поведение.

Вследствие изменения обмена веществ после неонатальной андрогенизации у самок крыс масса тела увеличивается пропорционально длине. Таким образом, вмешательство в нормально протекающий процесс ПДМ стирает половые различия в массе тела, которая у самцов млекопитающих, как правило, больше, чем у самок. Можно прийти к выводу, что воздействие стероидов на мозг в раннем онтогенезе в какой-то мере предопределяет их анаболические эффекты в ходе соматического развития. Предположение об участии гормона роста в генезе этих изменений (Dubuc, 1976) кажется маловероятным, поскольку мы не обнаружили нарушений соматотропной активности гипофиза у неонатально андрогенизированных самок крыс (Носенко и др., 1976; Резников, 1977а).

В результате тщательного изучения этого вопроса Tarttelin et al. (1975) пришли к выводу, что ранняя гормональная детерминация роста в центральной нервной системе происходит независимо от дифференциации секреции гонадотропинов и полового поведения.

Даже продолжительность жизни оказалась тесно связанной

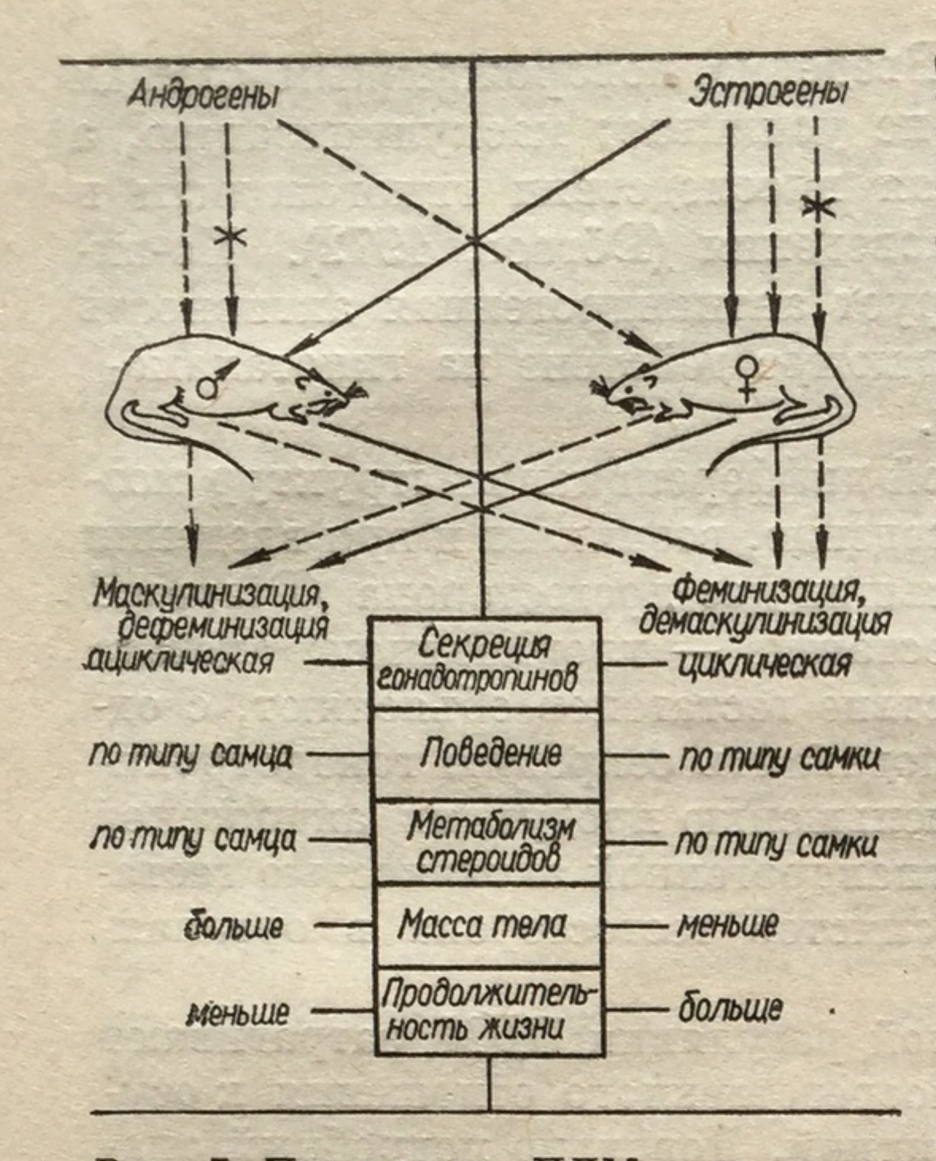


Рис. 7. Проявления ПДМ у половозрелых крыс в зависимости от характера воздействия стероидных гормонов в перинатальном периоде развития.

Стрелки, изображенные сплошной линией, обозначают воздействие высоких, нефизиологических концентраций эстрогенов.

с ПДМ (Dörner, Hinz, 1975). В норме самки крыс живут 521 ± 179 дней, т. е. дольше самцов. Кастрация самцов в возрасте 75 дней не влияет на продолжительность их жизни (377 ± 10 дней) по сравнению с интактными самцами. Однако будучи кастрированными при рождении, они живут значительно дольше (733 ± 240 дней). С другой стороны, неонатальная андрогенизация самок сокращает продолжительность их жизни до 316±131 дней, т. е. до продолжительности жизни нормальных самцов.

Ранние гормональные влияния на мозг способны изменить фазовую структуру сна у взрослых животных, причем это происходит именно в результате нарушения ПДМ. Для одной из фаз ночного сна крысы характерно быстрое перемещение глазных яблок. В проэструсе эта фаза выпадает, что связано с действием высокого уровня эстрогенов в сочетании с прогестероном. Такой же эффект половых гормонов наблюдается при введении их кастрированным самкам, но не кастрированным в зрелом возрасте самцам. Однако у взрослых самцов, кастрированных в первый день жизни, указанная фаза после инъекции эстрогена и прогестерона значительно сокращается. Следовательно, вызываемая стероидами в раннем онтогенезе десенсибилизация нейронов к эстрогенам, проявляющаяся у взрослых животных рефрактерностью циклического центра гипоталамуса и блокадой овуляции, распространяется и на нервные механизмы сна. Таким образом, зависимая от половых гормонов дифференциация мозга затрагивает фундаментальные процессы жизни — размножение, обмен веществ, поведение и др. Отдаленные последствия ПДМ и ее нарушений в раннем онтогенезе, обусловленные уровнем андрогенов и эстрогенов в организме в критическом периоде развития мозга, схематически показаны на рис. 7. При всем многообразии этих вторичных эффектов ПДМ, обусловленных изменением центральной регуляции и гормонального фона, первичные эффекты неонатальной андрогенизации и эстрогенизации, по-видимому, весьма немногочисленны. Мы имеем в виду влияние стероидов на нейромедиаторные и рецепторные системы мозга, на ультраструк-

туру, генетический и белоксинтезирующий аппараты нейронов в раннем онтогенезе. Первичные изменения, сопряженные с ПДМ, могут быть зарегистрированы лишь непосредственно после введения гормонов в критическом периоде ПДМ, т. е. в перинатальном возрасте, что значительно усложняет их изучение.

Не следует думать, будто влияние стероидных гормонов на дифференциацию функций мозга, связанных с репродукцией, метаболизмом и поведением, ограничивается только критическим периодом ПДМ. При их участии происходит дальнейшее созревание мозга, в результате которого окончательно формируется компетенция центральных нервных структур к регулирующему влиянию гормонов в зрелом возрасте. По Dörner (1976, 1977), становление нейроэндокринных регуляций в онтогенезе подчиняется двум правилам. Во-первых, открытые регуляторные системы превращаются в закрытые саморегулирующиеся (правило трансформации). Например, система «плацента — зародышевые гонады — зародышевый мозг», функционирующая на основе прямых связей, трансформируется в систему «центральная нервная система — гипофиз — гонады», которая функционирует по принципу обратных связей. Во-вторых, в критическом периоде онтогенеза степень интенсивности (количество) действующего на незрелый мозг фактора (например, андрогена) предопределяет качественные характеристики нейроэндокринной системы в течение всей жизни — реактивность нервных механизмов, порог их чувствительности к гормонам и нейромедиаторам в системе обратных связей (правило детерминации). Этому правилу подчиняется и процесс андроген зависимой ПДМ с его конечными результатами в виде циклической или ациклической секреции гонадотропинов, гипо-, би- или гомосексуального поведения.

В исследованиях, посвященных ПДМ, понятия «маскулинизация» и «дефеминизация» часто используют как однозначные. Между тем это не всегда идентичные состояния (Whalen, 1974; Вундер, 1978). Полная маскулинизация центров полового поведения у самки хомячка достигается введением ей через 24 ч после рождения 1 мкг ТП, причем у нее сохраняются лордозные реакции, характерные для нормальных самок. Для полного торможения лордозных реакций необходимо ввести 250 мкг ТП. Инъекция дигидротестостерона новорожденной самке хомячка усиливает проявление мужского полового поведения в зрелом возрасте, не влияя на способность к лордозным реакциям. Диссоциация признаков мужского и женского полового поведения наблюдается и у взрослых собак в результате неонатальной кастрации или андрогенизации самцов и самок.

Изложенные соображения привели Whalen (1974) к заключению, что маскулинизация и феминизация — это не альтернативное состояние ПДМ, а процессы, которые развиваются параллельно. Он предложил ортогональную модель ПДМ в противовес традиционной линейной модели, основанной на представлении о пас-

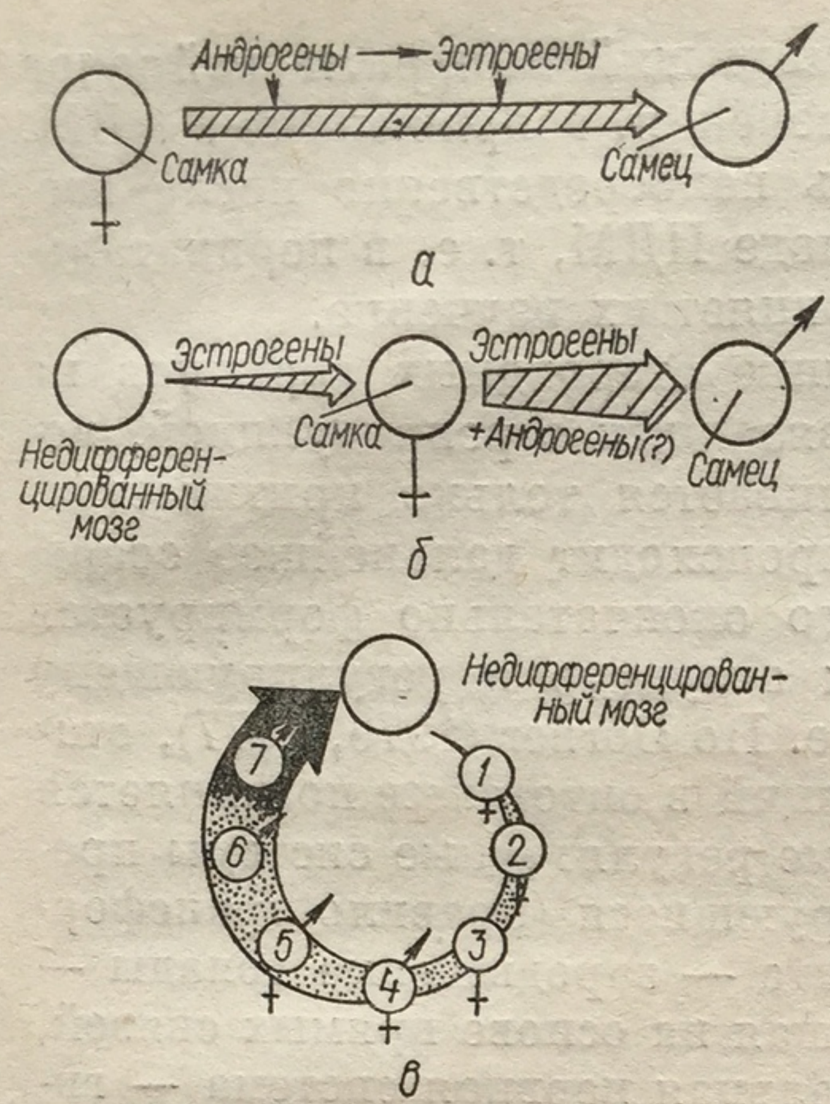


Рис. 8. Теоретические модели ПДМ (по Döhler, Hancke, 1978):

а — традиционная линейная модель; *б* — линейная модель прогрессивной ПДМ; *в* — круговая модель прогрессивной ПДМ. Объяснения в тексте.

сивном, независимом от гормонов становлении женского типа секреции гонадотропинов и поведения у особей женского пола и последовательном переходе от потенциального женского или нейтрального типа организации мозга к мужскому, происходящем под влиянием андрогенов у особей мужского пола.

Однако мы не находим достаточных оснований для того, чтобы процессы маскулинизации и феминизации рассматривать как независимые. Ортогональная модель была бы справедливой в том случае, если бы речь шла о дифференциации одних и тех же нервных структур. Однако локализация центров мужского и женского полового поведения в мозге различна и совершенно очевидно, что описанные случаи диссоциации вызываемых гормонами сдвигов полового поведения, которая выражается в его бисексуальности, обусловлены разной чувствительностью центров мужского и женского поведения к андрогенам в критическом периоде ПДМ. Ортогональная модель оказывается несостоятельной в приложении к половой дифференциации нейроэндокринных механизмов, регулирующих секрецию гонадотропинов. Половые различия в секреции гонадотропинов определяются разной чувствительностью одних и тех же нервных структур (прежде всего циклического центра преоптико-переднегипоталамической области) к стимулирующему действию эстрогенов. Поэтому дефинитивное состояние гипоталамических нейронов характеризуется либо сохранением чувствительности к эстрогенам (феминизация), либо полной или частичной потерей ее (маскулинизация или дефеминизация, что в данном случае одно и то же).

Однако и традиционная линейная модель ПДМ, по нашему мнению, недостаточно корректна. Действительно, присутствие хотя бы минимальных количеств эстрогенов в раннем онтогенезе необходимо для полноценного роста нейронов гипоталамуса и их структурной дифференциации (Toran-Allerand, 1978). Блокада действия эндогенных эстрогенов с помощью антиэстрогенных препаратов у новорожденных самок крыс вызывает впоследствии ановуляторное бесплодие и угнетает характерное для самки поведение. Если принять тезис о врожденной способности к дифференциации мозга по женскому типу, то циклическая секреция гонадо-

тропинов и женское половое поведение должны иметь место во всех случаях, когда исключены андрогенные влияния на развивающийся мозг. Однако наблюдения Shapiro et al. (1976b) и других авторов свидетельствуют об отсутствии способности к циклическому выделению гонадотропных гормонов и проявлений как мужского, так и женского полового поведения у генетических самцов мышей с врожденной нечувствительностью к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации). Поэтому приходится допустить, что исходным состоянием недифференцированных нейронов гипоталамуса, подлежащих половой дифференциации, является нейтральное состояние, которое сохранится таковым, если нейроны не подвергнутся индуктивному воздействию эстрогенов (эстрадиола). В ходе дальнейшего развития мозга андрогены (возможно, после трансформации в эстрогены) или большие количества эстрогенов маскулинизируют эти нейроны. Описанная модификация линейной модели известна как концепция прогрессивной ПДМ.

Некоторые экспериментальные данные, однако, не укладываются в рамки изложенной концепции. Она не может, например, объяснить, почему избыточная андрогенизация самцов в раннем онтогенезе ведет к гипосексуальности поведения у взрослых животных, а избыточная эстрогенизация нарушает как мужской, так и женский тип ПДМ.

В результате всестороннего анализа изложенных данных Döhler, Hancke (1978) предложили свой вариант концепции прогрессивной ПДМ. По их мнению, она осуществляется не линейно, а по кругу (рис. 8). В настоящее время эта модель ПДМ, на наш взгляд, больше, чем какая-либо другая, соответствует известным фактам.

При построении модели авторы исходили из того, что действие андрогенов в процессе ПДМ опосредуется их эстрогеновыми метаболитами. Небольшие количества эстрогенов вызывают структурные и функциональные изменения в недифференцированном гипоталамусе, приводящие к его феминизации (состояния 2 и 3 на рис. 8), а при увеличении концентрации эстрогенов в мозгу — к маскулинизации (состояния 5 и 6). Избыточные концентрации эстрогенов оказывают токсическое действие и вызывают дегенерацию нейронов гипоталамуса, в результате чего ПДМ вообще становится невозможной (ни по мужскому, ни по женскому типу). В функциональном отношении это состояние сравнимо с первоначальным недифференцированным состоянием. Повреждающее влияние больших количеств андрогенов на ПДМ у самцов, по-видимому, также связано со сверхинтенсивным действием эстрогенов, образующихся вследствие метаболической ароматизации андрогенов в мозгу.

КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ПДМ

Как уже отмечалось, влияние половых гормонов на сексспецифическую дифференциацию мозга осуществляется на ограниченном отрезке времени, называемом критическим периодом ПДМ. Окончание этого периода совпадает, по-видимому, с завершением структурной и функциональной организации нейронов на той стадии, когда колебания уровня стероидных гормонов в организме уже не способны существенно изменить направление дальнейшего созревания нейроэндокринной системы размножения. Начало же критического периода ПДМ не всегда может быть определено с достаточной степенью точности.

Если у незрелорождающихся млекопитающих (крыса, мышь) формирование свойственных полу особенностей регуляции секреции гонадотропинов и поведения следует в онтогенезе после окончания морфологической дифференциации органов репродуктивной системы и отделено от нее во времени, то у зрелорождающихся (морская свинка, овца и др.) критические периоды ПДМ и морфологической дифференциации урогенитального синуса, наружных гениталий и молочных желез накладываются друг на друга. У первых ПДМ происходит непосредственно накануне рождения и в самом начале постнатальной жизни, у вторых — значительно раньше, во время эмбрионального развития (табл. 1). Поэтому нарушения половой дифференциации мозга у морских свинок, овец и других животных, вызванные пренатальной андрогенизацией самок, обычно сопровождаются анатомической маскулинизацией генитальных органов.

Время завершения ПДМ удается определить более точно, но данные, полученные разными исследователями, имеют некоторые различия. Одна из причин такого расхождения состоит в асинхронности процессов дифференциации полового, родительского, социального поведения, секреции гонадотропинов, метаболизма стероидов и других функций организма, детерминируемых гормонами в раннем онтогенезе. Для каждой из них существует свой период максимальной чувствительности развивающегося мозга к гормонам, границы которого не совпадают, хотя и расположены достаточно близко. Другая причина — различия методических подходов и критериев окончания критического периода ПДМ. Имеется в виду, что результаты исследования на самцах зависят, например, от способа устранения андрогенных влияний на мозг — орхиэктомия, введение антиандрогена или резерпина. При неонатальной андрогенизации самок крыс важное значение имеет доза тестостерона и способ его применения — имплантация в мозг или подкожное введение. Не менее важен и метод учета результатов (регистрация импульсной активности нейронов, изучение клеточного состава влагалищного содержимого, желтых тел в яичниках и т. д.). Наконец, даже в пределах одного и того же вида животных имеются породные и индивидуальные особенности, накла-

Таблица 1. **Критические периоды ПДМ у млекопитающих**

Вид	Средняя продолжительность беременности, дни	Продолжительность критического периода ПДМ, дни *	Вид	Средняя продолжительность беременности, дни	Продолжительность критического периода II ДМ, дни *
Человек	280	126—185? п. ж.	Кролик	31	19—23 п. ж.
Обезьяна-резус	168	24— ? п. ж.	Крыса	22	22 п. ж.— 7 п. р.
Овца	150	30—80 п. ж.	Мышь	22	1—5 п. р.
Свинья	114	30—70 п. ж.	Хомячок	18	1—3 (5) п. р.
Морская свинка	66	27—38 п. ж.			

* Приведены начало и конец ПДМ; п. ж.— в течение пренатальной жизни, п. р.— после рождения.

дывающие отпечаток на продолжительность критического периода половой дифференциации мозга.

Приведем несколько конкретных примеров, подтверждающих сказанное. По данным электрофизиологических исследований, чувствительность нейронов преоптической области мозга (циклического центра) к половым стероидам сохраняется только у самцов крыс, кастрированных не позднее чем на 5-е сутки после рождения (Бабичев, 1973). Другие авторы, ориентируясь на появление желтых тел в яичниках, трансплантированных 40-дневным самцам под капсулу почки, наблюдали феминизацию гипоталамо-гипофизарной системы после кастрации реципиентов даже в 8-дневном возрасте (Marić et al., 1974). Хотя признаки материнского поведения были максимально выражены у самцов крыс, кастрированных в 1-й день постнатальной жизни, они наблюдались также после удаления семенников в 10-дневном возрасте (Rosenberg, Herrenkohl, 1976).

Обратимся к результатам экспериментов на неонатально андрогенизированных самках крыс. Введение тестостерона 4-дневным животным не влияет на проявления материнского инстинкта в зрелом возрасте, но заметно ослабляет половую рецептивность после овариэктомии и последующей обработки эстрогеном и прогестероном (Quandagno et al., 1973). Следовательно, дифференциация материнского поведения завершается раньше полового. Стерилизирующее действие единственной инъекции ТП самкам крыс наблюдалось, по одним данным, после введения андрогена с 1-го по 10-й день постнатальной жизни, по другим — не позднее 5-го дня. Однако Brown-Grant (1974) отметил высокий процент ановуляторной стерильности (67%) у животных, получивших инъекцию ТП на 16-й день жизни. Имплантация ТП в преоптико-переднегипоталамическую область мозга, произведенная самкам крыс 11-дневного возраста, столь же эффективно угнетает в последующем циклическую секрецию гонадотропных гормонов, как и системное

введение ТП до 5-го дня жизни (Lobl, Gorski, 1974). Авторы связывают обнаруженную ими диссоциацию с более высокой внутригипоталамической концентрацией андрогена при первом способе воздействия. Анализ этих и многих других данных показал, что у крыс критический период ПДМ начинается непосредственно перед рождением и в условиях нормального развития самцов завершается не позднее 7-го дня постнатальной жизни, хотя массивные дозы андрогенов способны маскулинизировать мозг самок в течение двух недель после рождения.

По поводу различия данных о продолжительности критического периода андрогензависимой ПДМ у самцов и самок нам хочется высказать следующее соображение. Для маскулинизации гипоталамических центров регуляции циклической секреции гонадотропинов у крыс достаточно 48—72-часового воздействия тестостерона на соответствующие зоны мозга (Hayashi, Gorski, 1974). Именно поэтому от начала ПДМ до ее завершения у самцов проходит не более 5 дней, после чего кастрация, как правило, уже неэффективна в плане сохранения чувствительности преоптико-переднегипоталамической области к позитивному действию эстрогенов. Если же развитие животного происходит в условиях дефицита андрогенов, то мозг еще в течение некоторого времени сохраняет чувствительность к ним и способность маскулинизироваться. Это подтверждается результатами андрогенизации самок на второй неделе постнатальной жизни.

По данным наблюдений за изменениями массы тела в ходе индивидуального развития у неонатально андрогенизированных крыс, дифференциация механизмов, детерминирующих рост животных, завершается не позднее 3-го дня после рождения (Tartellin et al., 1975).

В опытах с неонатальной кастрацией и последующей заместительной андрогентерапией самцов золотистых хомячков, а также с андрогенизацией самок, показано, что критический период дифференциации полового поведения и секреции гонадотропинов у них соответствует первым пяти дням постнатального развития (Swanson, 1966; Coniglio, Clemens, 1976). По другим данным (Guerillot et al., 1976), он не превышает трех дней.

Максимальная анатомическая маскулинизация гениталий у плодов-самок морских свинок обнаружена после введения ТП их матерям с 25-го по 46-й день беременности, но половое поведение по типу самца развивалось у них при введении ТП в более узких границах времени — с 30-го по 35-й день беременности (Goy et al., 1964). Н. А. Борисова (1970) для определения продолжительности критического периода половой дифференциации гипоталамического контроля секреции гонадотропинов у самцов морских свинок и кроликов применила резерпин, блокирующий андрогензависимую ПДМ. Резерпин инъецировали однократно in utero зародышам разного возраста. По достижении половой зрелости животных кастрировали и пересаживали в мышцу в об-

ласти шеи или спины яичник и влагалище от самок того же помета. О способности к циклическому выделению гонадотропных гормонов судили по наличию желтых тел в яичниках и ритмическим изменениям вагинального эпителия. Отсутствие дифференциации гипоталамуса по мужскому типу обнаружено у генетических самцов морских свинок, обработанных резерпином на 36-й и 38-й день эмбрионального развития, но не на 53-й день. Результаты этих исследований в совокупности с приведенными данными о дифференциации сексуального поведения позволяют ориентировочно считать критическим периодом ПДМ у морских свинок время с 30-го по 38-й день внутриутробного развития. Если к тому же учесть наблюдения Dantchakoff (1938) о нарушении сексуального поведения самок морских свинок вследствие введения андрогена с 20-го по 27-й день эмбрионального развития, то приходится допустить, что ПДМ у них может начинаться уже с 27-го дня. По данным Н. А. Борисовой (1970), андрогензависимая дифференциация гипоталамуса у самцов кроликов происходит с 19-го по 23-й день эмбрионального развития.

Имплантируя тестостерон беременным овцам и исследуя у потомства женского пола состояние репродуктивной системы, включая реакцию подъема ЛГ плазмы крови в ответ на внутримышечную инъекцию 50 мкг эстрадиола- 17β , Short (1974), Clarke et al. (1976, 1977) пришли к следующему заключению. Пренатальное воздействие низких доз тестостерона (около 7 мг в день) до 40—50-го дня беременности вызывает полную маскулинизацию наружных гениталий. Влияние тестостерона на мозговые центры, контролирующие эструс и овуляцию, осуществляется до 70—80-го дня беременности. У овцы эндокринные и поведенческие ответы на раннюю андрогенизацию, очевидно, не зависят друг от друга.

Хотя авторы наблюдали угнетение стимулирующего эффекта эстрадиола на секрецию ЛГ у половозрелых овец, андрогенизированных на 20-й день зародышевого развития, нам представляется правильным отсчитывать критический период ПДМ не ранее чем с 30-го дня, поскольку именно в это время в гонадах впервые удается обнаружить тестостерон.

У свиней ПДМ происходит в первой половине беременности. Морфологическая дифференциация наружных гениталий у них завершается к 40—45-му дню внутриматочного развития. Отдаленные последствия введения ТП беременным свиньям (5 мг/кг) или непосредственно в плоды (20 мг на плод между 30-м и 70-м днями) выражаются у животных с генотипом самки в задержке созревания положительной обратной связи в эстрогенчувствительной системе гипоталамуса, уменьшении амплитуды овуляторной волны ЛГ плазмы в ответ на инъекцию эстрадиола бензоата (60 мкг/кг) у половозрелых животных, нерегулярности эстральных циклов в период пубертации по сравнению с интактными свиньями, возникновении фолликулярных кист яичника и отсутствии овуляций у некоторых животных. Применение ТП на 90-й

день беременности уже не дает такого эффекта (Elsaesser et al., 1978, 1979). По данным Hinz et al. (1974), внутримышечные инъекции ТП свиньям с 6-й по 11-ю неделю беременности вызывают у потомства женского пола маскулинизацию наружных гениталий (псевдогермафродитизм), ослабление характерного для самок полового поведения, а у части животных — ановуляторное бесплодие (поликистоз яичников с отсутствием желтых тел).

Вопрос о продолжительности критического периода ПДМ у приматов остается открытым. Известно, однако, что введение больших доз тестостерона самкам обезьян-резусов в день рождения (Treloar et al., 1972), как, впрочем, и во время беременности, не изменяет нормальной цикличности яичников после полового созревания. В то же время повторное применение тестостерона начиная с 24-го дня беременности не только вызывает у генетических плодов-самок маскулинизацию гениталий по типу ложного женского гермафродитизма, но и маскулинизирует поведенческие реакции у этих животных в зрелом возрасте (Goy, Resko, 1972).

Установление границ критического периода ПДМ в онтогенезе человека — задача весьма сложная. Большинство методических подходов, используемых с этой целью в опытах на животных, не применимы к людям. Более того, в последние годы поставлен под сомнение сам факт существования андрогензависимой ПДМ у человека, на чем мы еще остановимся более подробно. Ориентируясь на такие доступные показатели, как время возникновения половых различий в гипоталамической регуляции гонадотропной функции гипофиза и динамика структурной и ультраструктурной организации гипоталамуса, считают, что критический период ПДМ у человека приходится на 4—7-й месяцы внутриутробного развития (Dörner, 1972; Mitskevich, Rumyantseva, 1973).

Возможность осуществления ПДМ у самцов обеспечивается в этот период достаточно интенсивной секрецией тестикулярных андрогенов. Как отмечалось во втором разделе настоящей главы, максимальная концентрация тестостерона в семенниках эмбриона человека зарегистрирована между 16-й и 25-й неделями развития, а в крови между 11-й и 17-й неделями содержание гормона достигает уровня взрослых мужчин. Наивысшее содержание тестостерона в семенниках крыс обнаруживается с 1-го по 7-й день постнатальной жизни, причем в это время оно в три раза выше, чем у половозрелых животных. В семенниках плодов кролика содержание тестостерона увеличивается с 18-го до 26-го дня пренатального развития.

К сказанному можно добавить, что в течение первых 10 дней после рождения концентрация иммунореактивного тестостерона в крови самцов крыс в три раза выше, чем у самок, при почти одинаковом содержании эстрадиола (Pang et al., 1979). В плазме крови плодов самцов морских свинок концентрация тестостерона увеличивается с 496 пг/мл на 28-й день беременности до 1557 на 32-й день, снижаясь затем до 63 пг/мл к 52-му дню (Rigaudiere,

1977). По данным того же автора, в промежутке между 28-м и 36-м днями концентрация дигидротестостерона возрастает с 96 до 210 пг/мл, а к 44-му дню она уменьшается до 89 пг/мл. Приблизительно в эти же сроки увеличивается и содержание андрогенов в семенниках.

Таким образом, при сопоставлении динамики продукции андрогенов в раннем онтогенезе человека и животных с периодами максимальной чувствительности развивающегося мозга к маскулинизирующему и дефеминизирующему действию андрогенов выявляется достаточно хорошее совпадение соответствующих интервалов времени. Тем самым подтверждается детерминирующая роль мужских половых гормонов в ПДМ.

ОБ УНИВЕРСАЛЬНОСТИ ПДМ

Существование гормонозависимой ПДМ было обнаружено у многих видов млекопитающих — крыс, морских свинок, мышей, кроликов, овец и других животных. Трудно было представить, что приматы являются исключением в этом отношении и что становление нейроэндокринной регуляции половой цикличности и поведения у человека и обезьяны не проходит через стадию андрогензависимой ПДМ. Поэтому столь большой интерес вызвала публикация Karsch et al. (1973), сообщивших об отсутствии различий в способности эстрадиола индуцировать выброс ЛГ у кастрированных в половозрелом возрасте самцов и самок обезьян-резусов. Авторы заключили, что закономерности ПДМ, установленные для других млекопитающих, не могут быть распространены на высших приматов (включая человека), у которых эстрогенчувствительная система, ответственная за циклическую секрецию ЛГ, одинаково компетентна у обоих полов. В подкрепление своей позиции они ссылаются на данные других авторов о сохранении овариальной цикличности у пренатально и неонатально андрогенизированных обезьян.

При всей важности и оригинальности результатов исследований Karsch et al. (1973) мы не можем не признать сделанный ими вывод об отсутствии ПДМ у людей и обезьян преждевременным. Рассмотрим эти исследования более подробно.

Спустя 7—17 мес после гонадэктомии, произведенной после полового созревания, самцам и самкам обезьян имплантировали под кожу силастиковые капсулы с кристаллическим эстрадиолом-17β. Количество имплантируемого гормона подбирали таким образом, что под его влиянием высокий посткастрационный уровень ЛГ в плазме уменьшался до нормальных значений. Через 1—2 мес после имплантации эстрадиола производили разовую подкожную инъекцию эстрадиола бензоата в дозе 42 мкг/кг массы тела. В течение 24—36 ч после инъекции у самцов и самок зафиксирован одинаковый по величине подъем уровня ЛГ в плазме крови (рис. 9).

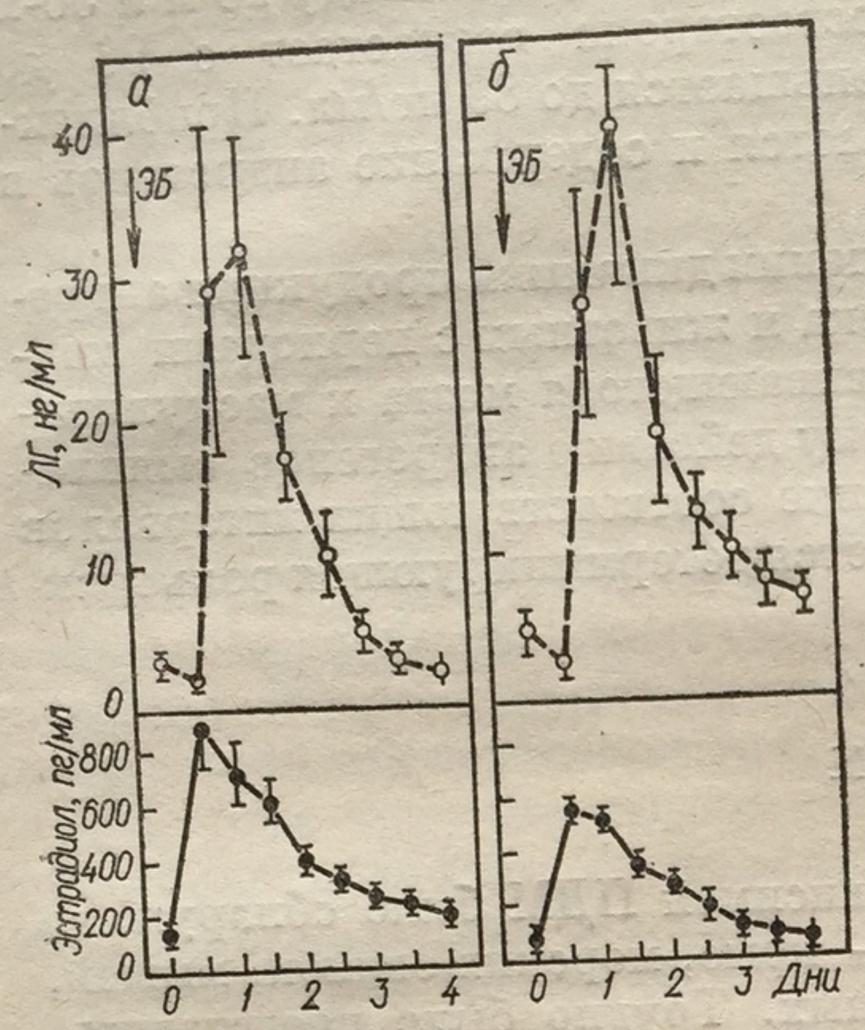


Рис. 9. Изменения концентрации ЛГ и эстрадиола в плазме крови кастрированных и предварительно получавших эстрадиол самцов (*а*) и самок (*б*) обезьян-резусов после введения им эстрадиола бензоата (ЭБ) в дозе 42 мкг/кг массы тела (по Karsch et al., 1973).

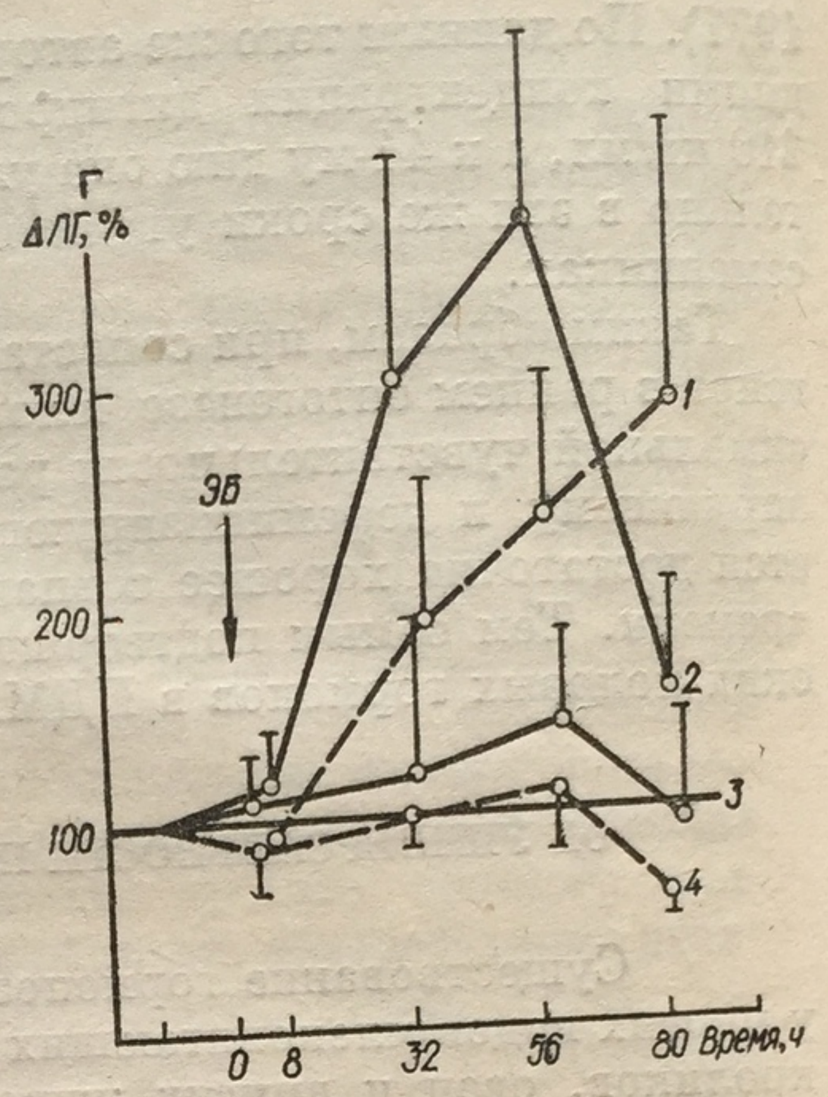


Рис. 10. Влияние одноразового введения эстрадиола бензоата (ЭБ) в дозе 15 мкг/кг массы тела на содержание ЛГ в сыворотке крови у кастрированных в половозрелом возрасте самцов и самок крыс на фоне предварительного введения ТП (200 мкг в день) или ЭБ (1 мкг в день) (по Dörner et al., 1975а): *1*, *4* — ТП; *2*, *3* — ЭБ; *1*, *2* — самки; *3*, *4* — самцы.

По мнению авторов, неспособность большой дозы эстрадиола усиливать секрецию ЛГ у интактных самцов обезьян связана исключительно с подавлением чувствительности гипоталамуса циркулирующим в крови тестостероном.

Если, как считают авторы, имеются принципиальные различия в дифференциации нейроэндокринной системы у грызунов и приматов, то в аналогичной постановке опытов овуляторная волна секреции ЛГ должна наблюдаться у самок крыс и отсутствовать у самцов. Однако это допущение при экспериментальной проверке не подтвердилось.

Dörner et al. (1975а) вводили кастрированным взрослым крысам обоего пола по 1 мкг эстрадиола бензоата или по 200 мкг ТП ежедневно в течение 18 дней. На 15-й день от начала введения гормонов всем животным однократно инъецировали подкожно 15 мкг эстрадиола бензоата на 100 г массы тела, после чего в течение 80 ч регистрировали изменения концентрации ЛГ в плазме крови. Как и следовало ожидать, на фоне действия экзогенного тестостерона реакция ЛГ плазмы на эстрадиол бензоат была значительно подавлена и у самцов, и у самок, причем у последних в меньшей степени. Однако в условиях предварительной обработки эстрадиолом введение большой дозы эстрадиола бензоата индуцировало

выраженный подъем уровня ЛГ, хотя у самцов он был не таким значительным, как у самок (рис. 10).

Таким образом, даже у взрослых самцов крыс, прошедших в индивидуальном развитии этап ПДМ, в определенных условиях эксперимента удается наблюдать позитивный эстрогенный фидбек-механизм регуляции секреции гонадотропинов. Следует согласиться с мнением П. А. Вундера (1978) о том, что процесс ПДМ в принципе обратим и что длительная предварительная эстрогенизация, примененная в описанных опытах, может в какой-то степени демаскулинизировать гипоталамус и сделать его чувствительным к стимулирующему действию большой дозы эстрогена.

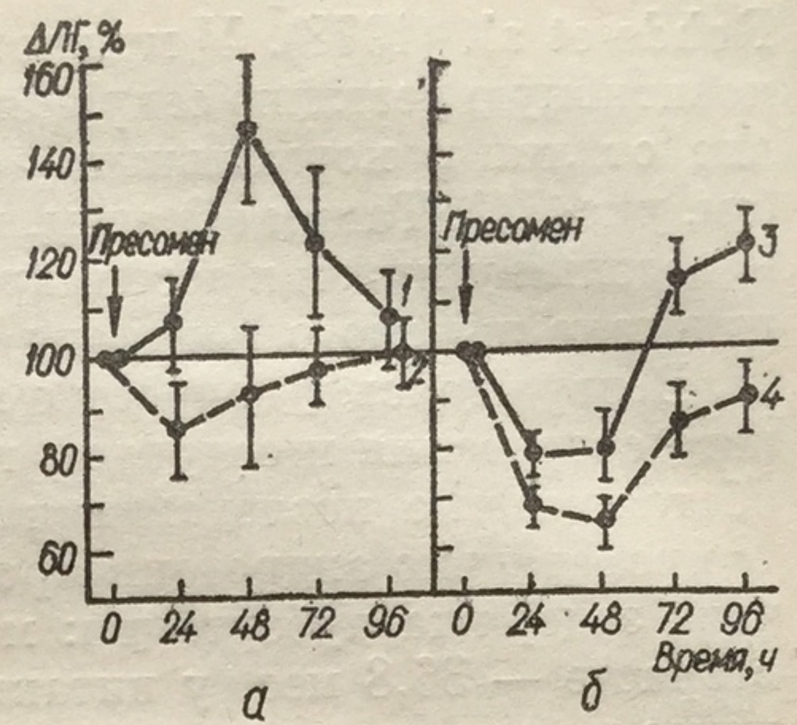


Рис. 11. Влияние одноразового введения эстрогена (пресомена) на содержание ЛГ в сыворотке крови орхидэктомированных и получавших диенэстрола диацетат больных раком предстательной железы (*а*) и интактных (*б*) мужчин в зависимости от психосексуального статуса (по Dörner et al., 1975b):

1 — низкий; *2* — высокий исходный уровень ЛГ; *3* — гомосексуальное; *4* — гетеро- и бисексуальное поведение.

В этом же аспекте следует рассматривать и результаты клинических наблюдений (Dörner et al., 1975b). Мужчинам, у которых были удалены яички по поводу рака предстательной железы, имплантировали 50 мг диенэстрола диацетата. Через 30 дней внутривенно вводили 20 мг конъюгатов эстрогенов (препарат «пресомен») и в течение 96 ч брали кровь для определения содержания ЛГ. У больных, которые реагировали на имплантацию эстрогена значительным уменьшением уровня ЛГ плазмы (меньше 25 миллиединиц в 1 мл), выявлено умеренное, но достоверное повышение концентрации ЛГ в ответ на инъекцию пресомена (рис. 11).

Barbarino et al. (1979) наблюдали индукцию выделения ЛГ эстрадиолом у кастрированных в зрелом возрасте мужчин без предварительного введения другого эстрогена. Они поэтому утверждают, что чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы человека к стимулирующему действию эстрогенов зависит не от генетического пола или ранних гормональных влияний, а только от уровня половых гормонов в организме. Однако результаты исследований этих авторов, на наш взгляд, не только не противоречат, но, напротив, подтверждают противоположную точку зрения. Для получения ответной позитивной реакции на эстрадиол в этих исследованиях требовалось длительное, в течение 8—14 дней, введение гормона, что равноценно предварительной эстрогенизации, способной изменить чувствительность гипоталамуса к эстрогенам.

Серьезным подтверждением половой дифференциации секреции гонадотропинов у людей служат исследования Dörner et al. (1975b),

Rohde et al. (1978). У мужчин-гомосексуалистов они обнаружили позитивную реакцию секреции ЛГ на эстрогены (пресомен) в отличие от лиц с нормальным гетеро- и бисексуальным поведением (см. рис. 11). Таким образом, нарушение дифференциации полового поведения у мужчин ассоциируется с нарушением дифференциации гипоталамического контроля секреции гонадотропинов.

Возвращаясь к вопросу о пренатальной дифференциации полового созревания и секреции гонадотропинов у обезьян, упомянем обстоятельные исследования Resko (1975), Steiner et al. (1976). У пренатально андрогенизированных самок обезьян-резусов отмечена задержка пубертации: менархе у них появляется в среднем возрасте — 36,8 мес, у интактных обезьян — 29,2 мес. Применив менее интенсивную предварительную подготовку эстрогенами, чем в аналогичных опытах Karsch et al. (1973), авторы обнаружили отличия в реакции ЛГ плазмы на однократную инъекцию эстрадиола бензоата у пренатально андрогенизированных самок-псевдогермафродитов и кастрированных самцов по сравнению с интактными самками. Для торможения секреции ЛГ в системе долгосрочной обратной связи у обезьян первых двух групп требовались бóльшие количества эстрадиола-17β, чем у нормальных самок. В итоге исследователи пришли к заключению о существовании андрогензависимой ПДМ у приматов как в смысле программирования процесса полового созревания, так и в отношении гормональной детерминизации нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов. Они утверждают, что чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующей секрецию ЛГ в цепях положительной и отрицательной обратной связи, у самцов и самок обезьян различна, и эти различия частично являются следствием пренатального уровня гормонов.

Предположение о демаскулинизации гипоталамуса длительным введением эстрогенов служит одним из возможных, но не единственным объяснением функционирования эстрогенположительного механизма секреции ЛГ у самцов и пренатально андрогенизированных самок обезьян в описанных экспериментах. Сравнительно недавно Ferin et al. (1979) сообщили, что введение эстрадиола бензоата в ближайшие часы после рассечения ножки гипофиза вызывает овуляторный выброс ЛГ и ФСГ у резусов-самок. По их мнению, локус стимулирующего действия эстрогенов на секрецию гонадотропинов у обезьян находится в пределах самого гипофиза. Правда, наблюдения Norman et al. (1976) противоречат этому: билатеральная радиочастотная термокоагуляция преоптико-передгипоталамической области блокирует спонтанную овуляцию у резусов и нарушает способность гипоталамо-гипофизарного комплекса высвобождать ЛГ в ответ на действие эстрадиола. Однако, по данным Krey et al. (1975), хирургическая деафферентация медиально-базального гипоталамуса у резусов не исключает возможность спонтанной овуляции.

Как сообщили Nakai et al. (1978), у овариэктомированных

резусов радиочастотное повреждение зоны аркуатных ядер медиально-базального гипоталамуса с тщательным контролем полноты разрушения и последующей систематической внутривенной инфузией ЛГ-РГ не изменяет обычной двухфазной реакции ЛГ и ФСГ плазмы в ответ на инъекцию эстрадиола (снижение, а затем подъем по отношению к исходному уровню). Авторы заключили, что у обезьян негативное и позитивное действие эстрогенов на секрецию гонадотропных гормонов реализуется на уровне гипофиза.

Если, таким образом, позитивное влияние эстрогенов на секрецию ЛГ у обезьян действительно реализуется хотя бы частично на уровне гипофиза, то тогда становится понятным, что индукция выброса ЛГ эстрогенами может происходить в какой-то мере независимо от пренатальной половой дифференциации мозга.

Важным аргументом в пользу существования андрогензависимой ПДМ у приматов служит бесспорный факт нарушений сексуального и социального поведения у пренатально андрогенизированных генетических самок обезьян (псевдогермафродитов) (см. Resko, 1975).

Представленные данные позволяют рассматривать ПДМ как общую закономерность индивидуального развития человека и животных.

Глава 2

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ БАЛАНСА ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПЕРИОД ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ МОЗГА

АНОВУЛЯТОРНЫЙ СИНДРОМ У НЕОНАТАЛЬНО АНДРОГЕНИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Открытие ПДМ обогатило гинекологическую эндокринологию новыми методами экспериментального моделирования ановуляторного бесплодия. Огромное число исследований, выполненных на неонатально андрогенизированных самках крыс, способствовало выяснению патогенеза этого состояния и одновременно — механизмов ПДМ и ее нарушений в раннем онтогенезе.

Уже сравнительно давно стало известно о потере половой цикличности, развитии персистентного эструса и нарушении репродуктивной способности у крыс-самок репродуктивного возраста в результате воздействия андрогенов в раннем постнатальном периоде развития (Greene, Ivy, 1937; Takasugi, 1952; Harris, Jacobsohn, 1952). Такие же патологические сдвиги наблюдались после разовой инъекции ТП в дозе 1,25 мг на 2-й или 5-й день после рождения (Barraclough, 1961). Достаточно эффективны в этом отношении некоторые синтетические стероиды (метилтестостерон, STS 383) при введении их в желудок новорожденной крысы (Strecke, Oettel, 1977). Однако для экспериментального воспроизведения ановуляторного синдрома у крыс чаще всего используют ТП.

Способность единственной инъекции ТП (0,25—1,25 мг), произведенной крысе-самке в первые дни жизни, вызывать у взрослых животных постоянную течку и другие проявления ановуляторной стерильности, подтверждена в исследованиях отечественных и зарубежных ученых (Harris, 1964; Пропп, Савченко, 1967; Баранов и др., 1972б; Gorski, 1971; Dörner, 1972; Бабичев, 1972; Никитина, Кузнецова, 1973а, б; Демкив, 1975; Резников, 1975, 1976, 1977а, б, 1978а; Reznikov, 1978; Резников и др., 1976а, б; Дедов, 1978; и др.). В этих и многих других работах отдаленные последствия ранней андрогенизации обнаруживались на всех уровнях системы гипоталамус — гипофиз — яичники — акцессорные половые органы. Их конкретное выражение определяется дозой, временем и способом введения гормона. Степень тяжести патологического состояния оказывается тем большей, чем выше доза андрогена и чем раньше применено его воздействие. Следовательно, варьируя схему неонатальной ан
в эксперименте ановулятори
Надежным признаком р
неонатально андрогенизиро
входа во влагалище. В физ
галищной мембраны обычно
характеризует наступление
сразу вслед за этим, в друг
вается регулярный эстраль
Иначе обстоит дело у ан
одноразового введения ТП
происходит преждевремен
и интенсивном воздействи
(Tramezzani et al., 1963; П
1976б). Причины этого каж
рены далее.
Преждевременное откры
в норме — на 40,4 ± 0,1-й
на 4-й день после рождени
Sarkar, 1978). При исслед
лищных мазков обнаружен
которому иногда может
циклов с затяжными фазам
но резко уменьшены в разм
фолликулов, а также фол
отсутствуют. По данным
(1963), персистентный эстр
введения 1,25 мг ТП на 5-й
чаев. Минимальной разово
стерильность у большинств
доза 10 мкг. Даже при сн
крыс отмечен персистентн
дозы ТП, близкие к порог
не сразу: при вскрытии ж
ках некоторых из них обн
зывает на то, что в течени
ли. Сохранение регулярно
ности до 3-месячного возра
после инъекции 5—10 мк
Swanson, van der Werff t
другие авторы. Данная ф
него ановуляторного син
В наших исследовани
генизации: трехкратное в
постнатальной жизни (1),
(3) на 5-й день, 250 мкг на
под кожу спины в виде
0,04 мл. Контрольные са

ируя схему неонатальной андрогенизации, можно воспроизводить в эксперименте ановуляторный синдром различной тяжести.

Надежным признаком развития ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс служит время открытия входа во влагалище. В физиологических условиях открытие влагалищной мембраны обычно ассоциируется с первой овуляцией и характеризует наступление половой зрелости. В одних случаях сразу вслед за этим, в других спустя некоторое время устанавливается регулярный эстральный цикл.

Иначе обстоит дело у андрогенстерильных крыс. В результате одноразового введения ТП на 3, 4 или 5-й день после рождения происходит преждевременное открытие вагины, при более раннем и интенсивном воздействии оно может вообще не произойти (Tramezzani et al., 1963; Пропп, Савченко, 1967; Резников и др., 1976б). Причины этого кажущегося несоответствия будут рассмотрены далее.

Преждевременное открытие влагалища (на 30,6 ± 0,5-й день, в норме — на 40,4 ± 0,1-й день) у самок, получавших 1,25 мг ТП на 4-й день после рождения, не сопровождается овуляцией (Fink, Sarkar, 1978). При исследовании цитологической картины влагалищных мазков обнаружено стойкое ороговение слизистой вагины, которому иногда может предшествовать период нерегулярных циклов с затяжными фазами эструса или диэструса. Яичники обычно резко уменьшены в размере, содержат множество везикулярных фолликулов, а также фолликулярные кисты. Желтые тела в них отсутствуют. По данным Barraclough (1961), Gorski, Barraclough (1963), персистентный эструс у крыс 3-месячного возраста после введения 1,25 мг ТП на 5-й день жизни имеет место в 99,8% случаев. Минимальной разовой дозой ТП, вызывавшей андрогенную стерильность у большинства подопытных животных (70,6%), была доза 10 мкг. Даже при снижении дозы андрогена до 1 мкг у 30% крыс отмечен персистентный эструс. Однако у самок, получавших дозы ТП, близкие к пороговым, ановуляторный синдром развился не сразу: при вскрытии животных 100-дневного возраста в яичниках некоторых из них обнаружены старые желтые тела. Это указывает на то, что в течение какого-то времени яичники овулировали. Сохранение регулярной или нерегулярной половой цикличности до 3-месячного возраста с последующей ановуляцией у крыс после инъекции 5—10 мкг ТП на 5-й день жизни описали также Swanson, van der Werff ten Bosch (1964), Ericsson, Baker (1966) и другие авторы. Данная форма патологии получила название позднего ановуляторного синдрома (Gorski, 1968).

В наших исследованиях применялись различные схемы андрогенизации: трехкратное введение ТП по 150 мкг на 2, 3 и 4-й дни постнатальной жизни (1), однократное — 500 мкг (2) или 1250 мкг (3) на 5-й день, 250 мкг на 4-й день (4) или 3-й день (5). ТП вводили под кожу спины в виде раствора в абрикосовом масле в объеме 0,04 мл. Контрольные самки того же помета получали инъекции

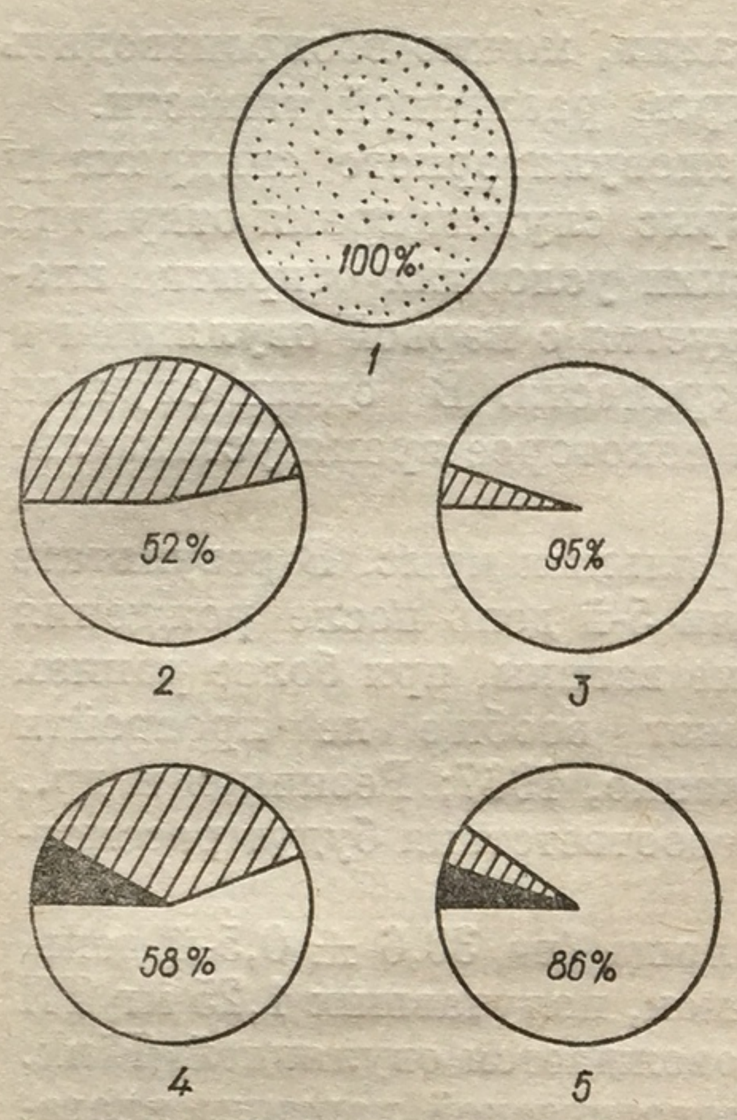


Рис. 12. Влияние неонатальной андрогенизации самок крыс на частоту возникновения ановуляторного синдрома:

1—5 — обозначения схем введения ТП (объяснение в тексте). Светлый сектор — персистентный эструс, черный — нормальный эстральный цикл, заштрихованный — нерегулярные циклы, точечный — влагалище закрыто или не открыто полностью.

масла в соответствующие сроки. Начиная с 2-месячного возраста ежедневно проводили микроскопическое исследование влагалищных мазков. В 3—5-месячном возрасте крыс декапитировали, органы половой системы подвергали гистологическому и морфометрическому исследованию. Кроме того, определяли уровни ЛГ-РГ, ФСГ, ЛГ, половых стероидов и производили другие специальные исследования.

У контрольных нормально развивающихся крыс Вистар открытие влагалища наступало на 43—46-й день, в среднем на 44,7-й день жизни, у беспородных — на 38—42-й, в среднем на 40,0-й день. У животных, андрогенизированных по схеме 2—5, влагалище открывалось на 4—6 дней раньше. В возрасте 2—3 мес у большинства из них обнаружен непрерывный эструс, у остальных — нормальные или аритмичные половые циклы (рис. 12). Примерно у 10% животных, андрогенизированных по схеме 2 и 4, в 2-месячном возрасте еще наблюдались эстральные циклы, но через две недели они сменились непрерывной течкой.

У крыс с аритмичными циклами их протяженность колебалась от 4 до 14 дней. Фазовая структура циклов изменялась, как правило, за счет удлинения стадии эструса (59% против 32% в контроле), реже — диэструса. Средняя продолжительность цикла у андрогенизированных крыс составляла 6,8 ± 0,5 дня. При исключении длительных периодов диэструса (12—14 дней), которые могли быть обусловлены возникновением ложной беременности вследствие механических раздражений влагалища и матки во время взятия мазков, продолжительность циклов сокращалась до 5,9 ± 0,3 дня при 4,8 ± 0,02 у животных контрольных групп.

При более раннем применении ТП (схема 1) у 95% животных вход во влагалище оставался закрытым на протяжении всего периода наблюдения, т. е. в течение 4—5 мес. У остальных наблюдалось минимальное, «точечное», открытие, но полного открытия вагины так и не произошло. При этом влагалищный канал и матка у них, как и у андрогенизированных по другим схемам, были развиты нормально.

На вскрытии животных и при гистологическом исследовании органов половой системы у самок с закрытым и преждевременно открывшимся влагалищем обнаружены сходные изменения, что позволяет рассматривать патологическое состояние репродуктивной системы после андрогенизации по схеме 1 как вариант ановуляторного синдрома, отличающийся более тяжелым течением. У всех крыс с закрытым влагалищем в нем обнаружены такие же утолщение и корнификация эпителиального пласта, как у животных с постоянной течкой после введения ТП в более поздние сроки (рис. 13, см. вклейку).

Неонатальная андрогенизация значительно изменяет гистологическое строение матки и вызывает тенденцию к уменьшению ее массы, которая в 3-месячном возрасте составляет в среднем 442 ± ± 76 мг у контрольных крыс в эструсе, 408 ± 25 мг при персистентном эструсе у андрогенизированных по схеме 1 и 377 ± 39 мг — по схеме 2 ($P > 0{,}05$). Несмотря на хорошее развитие всех оболочек стенки матки, просвет ее рогов резко сужен, поверхность эндометрия сглажена, железы развиты слабо, иногда кистозно растянуты. Поверхностный эпителий эндометрия гипертрофирован и гиперплазирован (рис. 14, см. вклейку).

Выраженность этих изменений соответствует степени тяжести ановуляторного синдрома, что подтверждается морфометрическими данными. В 3-месячном возрасте высота эпителия эндометрия контрольных самок в стадии эструса составляла 33,8 ± 1,8 мкм, после введения 500 мкг ТП на 5-й день жизни — 34,9 ± 3,7 мкм ($P >$ $> 0{,}5$), а у крыс с закрытым влагалищем, т. е. получавших по 150 мкг ТП на 2—4-й день жизни,— 44,1 ± 3,2 мкм ($P < 0{,}02$). К 4-месячному возрасту высота эпителиальных клеток у крыс последней группы еще больше увеличилась — 46,6 ± 1,1 мкм. В целом гистологические изменения матки типичны для высокого уровня эстрогенов и дефицита прогестерона, но анализ этих изменений невозможен без учета чувствительности акцессорных половых органов к гормонам.

Обращает внимание резкое уменьшение (в 2—2,5 раза) размеров яичников у всех андрогенстерильных крыс. В гонадах отчетливо выявляется макрофолликулярная перестройка с кистозным перерождением фолликулов и отсутствием желтых тел (рис. 15, см. вклейку).

В то же время гистологическая картина яичников имеет свои особенности в зависимости от тяжести ановуляторного состояния. Так, у самок, андрогенизированных по схеме 1, желтые тела отсутствуют во всех случаях, что указывает на абсолютную ановуляторную стерильность. Как правило, фолликулы у них подвергаются кистозному перерождению. В крупных растущих фолликулах отмечается разрастание и фестончатая складчатость зернистой оболочки (рис. 16, см. вклейку).

У животных остальных групп эти изменения менее выражены. В случае, когда персистентному эструсу предшествуют половые

Таблица 2. **Влияние неонатальной андрогенизации на содержание гестагенов в яичниках крыс 4—5-месячного возраста, мкг/100 мг ткани**

Условия опыта	Число крыс	Число анализов	Прогестерон	20α-оксипрогестерон
Контроль (эструс)	16	4	0,72—3,02	0,22—0,38
ТП, 150 мкг на 2—4-й день жизни	69	11	0—0,35	0—0,07
ТП, 500 мкг на 5-й день жизни	12	3	<0,005—0,60	0,26—0,55

циклы, в яичниках находят желтые тела прежних генераций. Фолликулярные кисты и разрастание гранулезы встречаются реже.

Как известно, при ановуляторном бесплодии выпадение лютеальной фазы овариального цикла или ее укорочение сопровождается недостаточной продукцией гестагенных гормонов. Наиболее активные гестагены яичников — прогестерон и, возможно, Δ^4-прегнен-20α-ол-3-он (20α-оксипрогестерон) — синтезируются преимущественно в клетках желтого тела. Поэтому неудивительно, что у крыс с преждевременно открывшимся влагалищем и персистентным эструсом, развившимся в результате введения 1,25 мг ТП на 4-й или 5-й день постнатальной жизни, в опытах на инкубируемых срезах яичников не обнаружено включение ^{14}C-ацетата в прогестерон и 20α-оксипрогестерон (Cortes et al., 1971), а содержание этих стероидов в овариальной венозной крови весьма незначительно (Fajer, Barraclough, 1966; Yoshinaga et al., 1967).

С помощью метода, основанного на применении тонкослойной хроматографии и спектрофлюориметрии (Резников, 1978б), мы измерили концентрации прогестерона и 20α-оксипрогестерона в яичниках андрогенстерильных крыс (табл. 2). Индивидуальная вариабельность содержания прогестерона довольно значительна, средняя концентрация его в яичниках контрольных крыс составляла 1,77 мкг на 100 мг. Содержание 20α-оксипрогестерона у них более однородно — в среднем 0,27 мкг на 100 мг.

На хроматограммах экстрактов стероидов, выделенных из яичников андрогенстерильных крыс с закрытым влагалищем (андрогенизация по схеме 1), отмечено значительное ослабление или отсутствие поглощения ультрафиолетового света в зонах анализируемых стероидов. При количественном определении в 6 из 11 исследованных образцов ткани содержание гестагенов оказалось неизмеримо низким. В остальных 5 опытах средние концентрации прогестерона и 20α-оксипрогестерона составляли 0,23 и 0,05 мкг на 100 мг соответственно, т. е. были в 8 и 5 раз меньше средних значений контроля. В то же время андрогенизация по схеме 2 не влияла на содержание 20α-оксипрогестерона в яичниках. Концентрации прогестерона были значительно меньше

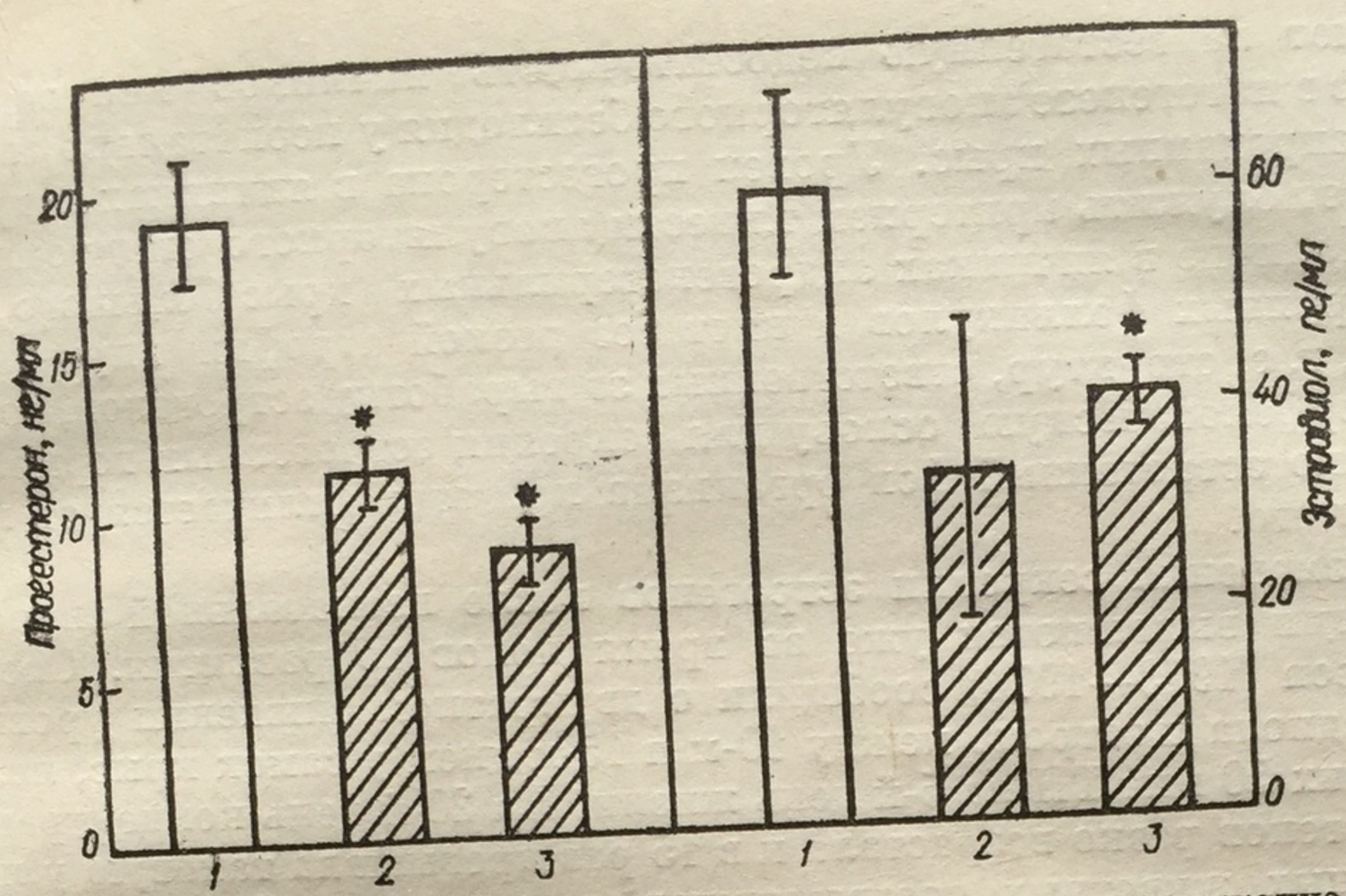


Рис. 17. Влияние неонатальной андрогенизации на содержание прогестерона и эстрадиола в плазме крови самок крыс 3-месячного возраста с персистентным эструсом (данные радиоиммунологического анализа):

1 — контроль, эструс; *2* — 250 мкг ТП на 4-й день после рождения; *3* — то же на 3-й день, звездочка — $P < 0{,}05$.

контрольных величин, но в 2—3 раза превосходили этот показатель у крыс с закрытым влагалищем. Надо полагать, что источником гестагенов при отсутствии желтых тел являются фолликулярные структуры и интерстициальная ткань яичника.

Таким образом, установлен полный параллелизм морфологических и функциональных проявлений патологического воздействия неонатальной андрогенизации на уровне гонад — важнейшей структурной единицы репродуктивной системы. Недостаточная выработка гестагенов коррелирует с гистологической картиной матки (сглаженность эндометрия, недоразвитие желез) и яичников (отсутствие желтых тел). Если принять во внимание способность клеток гранулезы синтезировать прогестерон на стадии развития фолликула, предшествующей овуляции (Friedrich et al., 1974), то разрастание и складчатость зернистой оболочки фолликулов в яичниках неонатально андрогенизированных крыс можно расценивать как компенсаторную реакцию на резкий дефицит прогестерона.

По-видимому, недостаточная выработка прогестерона яичниками частично компенсируется усилением его секреции надпочечными железами. И все же уровень прогестерона в плазме циркулирующей крови андрогенстерильных крыс достоверно понижен (Носенко, Резников, 1978; Reznikov, 1979). Более ранняя андрогенизация обусловливает более выраженное уменьшение концентрации прогестерона в крови (рис. 17).

Роль гестагенов в регуляции нормального полового цикла, в имплантации, плацентации и сохранении беременности весьма велика. Результаты наших исследований и данные литературы ука-

зывают на гестагенную недостаточность яичников как важное звено в патогенезе ановуляторного бесплодия у неонатально андрогенизированных крыс. Уровен прогестерона в яичниках и крови может служить критерием тяжести ановуляторного синдрома.

Наличие в яичниках андрогенстерильных крыс большого числа крупных фолликулов и кист без резкой атрофии внутренней теки, т. е. структур, ответственных за выработку эстрогенов, создает морфологическую основу для секреции эстрогенных гормонов. Однако эстрогенный фон организма при этом отличается от нормального.

Изменения секреции эстрогенов после неонатальной андрогенизации выявляются уже во время полового развития. Cheng, Johnson (1973—1974) сообщили о двукратном снижении уровней эстрадиола и эстрона между 10-м и 15-м днем у самок крыс, получивших 50 мкг ТП на 5-й день жизни. На 20-й день концентрация эстрогенов резко возрастала и в 15 раз превышала таковую у нормальных животных соответствующего возраста. Однако Weisz, Gunsalus (1973) показали, что радиоиммунологическим методом в это время определяется соединение, отличное от эстрадиола, и результаты анализа оказываются завышенными во много раз. По их данным, основным источником образования эстрадиола и эстрона у развивающихся крыс являются надпочечники (уровень эстрогенов в крови снижался только у андреналэктомированных крыс), и возрастные изменения уровня эстрогенов связаны с развитием коры надпочечных желез. Неонатальная андрогенизация (100 мкг ТП) снизила пик эстрогенов, который в норме обнаруживается на 10—18-й день постнатального развития. По-видимому, этот эффект связан с влиянием неонатального введения тестостерона на надпочечники, поскольку он наблюдался и у овариэктомированных крыс.

Главным отличительным признаком эстрогенового баланса при ановуляторном состоянии у взрослых животных является отсутствие проэструсного подъема уровня эстрадиола в плазме крови (Naftolin et al., 1972; Носенко, Резников, 1978). В возрасте 3 мес у крыс, обработанных ТП по схемам 3 и 4, уровень эстрадиола понижен (см. рис. 17).При персистентном эструсе, вызванном более интенсивной андрогенизацией (1,25 мг на 3-й или 4-й день) концентрация эстрадиола в плазме соответствует второму дню диэструса у нормально циклирующих крыс, т. е. стабильно слегка повышена (Lobl, Maenza, 1975). В результате введения 1,25 мг ТП в 1-е сутки после рождения содержание эстрадиола, которое в 2-месячном возрасте почти не отличается от нормы, в возрасте 5 мес вдвое, а через 1 год в 4,2 раза превышает нормальные величины (Дедов и др., 1978). По-видимому, повышение содержания эстрогенов отражает прогрессирующий поликистоз яичников. Оно полностью согласуется с нашими морфометрическими данными о гипертрофии и гиперплазии эпителия эндометрия после интенсивной ранней андрогенизации (по 150 мкг ТП на 2, 3 и 4-й день жизни).

Важное значение в патогенезе ановуляторного синдрома имеет снижение чувствительности репродуктивных органов к гормональным стимулам. Причем эти явления не всегда опосредованы повреждающим влиянием неонатально введенных андрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему, они могут быть следствием прямого воздействия андрогенов на местные регуляторные механизмы. Рассмотрим в качестве примера вопрос о причинах отсутствия открытия вагины при тяжелом ановуляторном синдроме после интенсивной ранней андрогенизации, который изучался нами совместно с Л. П. Демкив (см. Резников, 1977а).

Предполагалось, что задержка открытия влагалища в результате ранней андрогенизации обусловлена более тяжелым повреждением гипоталамо-гипофизарной системы, чем в случаях преждевременного открытия (Пропп, Савченко, 1967). Однако этот процесс не находится в непосредственной зависимости от преовуляторного подъема секреции ЛГ. Если открытие вагины у нормальной самки крысы происходит до 40-го дня жизни, то оно не сопровождается повышением концентрации ЛГ в плазме крови. Последнее обнаруживается через 5 или более дней, накануне первого эструса (Eckstein, 1975).

Способность гонадотропинов ускорять открытие влагалища у нормально развивающихся неполовозрелых крыс, очевидно, связана с их стимулирующим влиянием на продукцию яичниками стероидных гормонов. Гормональными факторами, непосредственно ответственными за окончательную морфологическую дифференциацию вестибулярного отдела влагалища, завершающуюся его открытием, вероятнее всего являются эстрогены и образующийся в яичниках крыс метаболит прегненолона — 5α-андростан-3β, 17β-диол (Eckstein, Ravid, 1974).

Отсутствие открытия влагалища при тяжелом ановуляторном бесплодии, таким образом, может быть обусловлено недостаточной продукцией этих гормональных стимуляторов либо местной ареактивностью тканей. В связи с этим мы сравнили способность экзогенно вводимых гормонов — ЛГ (NIH-LH-S-8), ФСГ (NIH-FSH-10), эстрадиола-17β и 3β-эпимера андростандиола индуцировать преждевременное открытие вагины у неполовозрелых нормальных и неонатально андрогенизированных (схема 1) крыс. Гонадотропные препараты применяли в количествах, которые, по данным литературы, достаточны, чтобы вызвать овуляцию у андрогенстерильных крыс (Cortes et al., 1971; Mennin et al., 1974). При сочетанном применении ФСГ и ЛГ последний вводили через 72 ч после ФСГ.

В то время как указанные гормональные воздействия у всех без исключения интактных крыс вызвали преждевременное открытие входа во влагалище (табл. 3), у неонатально андрогенизированных самок этот эффект не обнаруживался или наблюдался крайне редко (табл. 4). На основании этого мы заключили, что влагалище у них не открывается в связи с резким уменьшением

Таблица 3. **Ускорение открытия влагалища у нормальных неполовозрелых крыс под влиянием гормональных факторов**

Условия опыта	День введения	Число крыс	День открытия влагалища	P
Контроль (интактные)	—	9	43,4±0,5	—
Эстрадиол, 0,1 мкг в день	С 21-го до открытия влагалища	9	27,3±0,5	<0,05
Андростандиол, 80 мкг	21—30-й	9	36,9±0,5	<0,05
ЛГ, 10 мкг	34-й	9	39,4±1,1	<0,05

Таблица 4. **Влияние гормональных стимуляторов на срок открытия влагалища у неонатально андрогенизированных крыс, по 150 мкг ТП на 2—4-й день после рождения**

Условия опыта	День введения	Число крыс		День открытия влагалища
		общее	с открывшимся влагалищем	
Контроль ТП	—	8	0	Нет
Эстрадиол, 0,1 мкг в день	21—30-й	9	0	Нет
Андростандиол, 80 мкг	21—30-й	9	0	Нет
ЛГ, 10 мкг	34-й	9	1	42-й
ЛГ, 25 мкг	37-й	7	1	38-й
ФСГ, 100 мкг + ЛГ, 25 мкг	35-й + 38-й	8	3	41,3±2,2

чувствительности тканей его вестибулярной части к пубертатной гормональной стимуляции, которое возникает в результате прямого маскулинизирующего влияния тестостерона на ткани гениталий в раннем онтогенезе.

В подтверждение вывода о локальном происхождении рассматриваемой патологии можно привести следующие факты. В отличие от ТП, дигидротестостерон, вводимый новорожденным крысам в 1-й день жизни, не нарушает овариальную цикличность и половое поведение взрослых самок, но блокирует открытие влагалища столь же эффективно, как ТП (McDonald, Doughty, 1972a). Неонатальное воздействие дигидротестостерона вызывает перманентные изменения реактивности слизистой влагалища к эстрадиолу и прогестерону (Takewaki, Ohta, 1976). Наконец, только местным повреждающим действием андрогена можно объяснить то, что после введения ТП в 1-й день жизни влагалище вообще не открывается, а после аналогичного воздействия эстрадиола бензоата открывается на 10-й день, т. е. на 30 дней раньше срока, несмотря на развитие тяжелого ановуляторного синдрома (Rossano et al., 1973).

Каков механизм преждевременного открытия влагалища у неонатально андрогенизированных крыс с менее тяжелым ановуляторным синдромом? Учитывая, что уровень эстрогенов в организме

во время пубертации у них снижен, а способность тканей вагины задерживать эстрадиол уменьшена (Zisk et al., 1976), в качестве возможной причины этого феномена можно допустить изменение метаболизма стероидов в яичниках, выражающееся в усиленном образовании андростандиола.

Неонатальная андрогенизация оказывает заметное угнетающее влияние на чувствительность матки к гормонам. Известно, что у овариэктомированных животных масса матки уменьшается. По нашим данным, посткастрационная атрофия этого органа при ановуляторном синдроме выражена слабее обычного: через 10 дней после овариэктомии, произведенной в возрасте 4—4,5 мес, масса матки у андрогенизированных по схеме 1 составляла 288 ± 20,0 мг при 192 ± 7,4 мг у контрольных крыс ($P < 0,001$), а после андрогенизации по схеме 3—274 ± 14,1 мг при 215 ± 9,3 мг в контроле ($P < 0,001$). Эти данные показывают, что у андрогенстерильных крыс матка менее зависима от уровня овариальных гормонов в организме, чем у контрольных животных.

Под влиянием экзогенных эстрогенов масса матки у нормальных зрелых самок крыс достоверно увеличивается, а у неонатально андрогенизированных не изменяется. В первом случае эстрогены индуцируют синтез белков, во втором — нет, но после овариэктомии атрофирующаяся матка андрогенстерильных крыс вновь приобретает способность реагировать усилением синтеза белка и увеличением массы в ответ на эстрогены. По мнению авторов этих наблюдений (Lobl et al., 1974), при ановуляторном синдроме матка тонически постоянно стимулирована и вследствие этого менее чувствительна к эстрогенам.

Еще одним доказательством ослабления реактивности матки к стероидам при экспериментальном ановуляторном синдроме служит недостаточно выраженная децидуальная реакция матки в ответ на травму ее рога на фоне введения прогестерона и эстрадиола. Этот эффект не обнаруживают после неонатального введения дигидротестостерона, обладающего более сильной андрогенной активностью, чем тестостерон, но не нарушающего ПДМ. Следовательно, уменьшение чувствительности тканей матки к овариальным стероидам можно рассматривать как одно из специфических проявлений нарушения цикличности в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе у андрогенстерильных крыс, а не как результат прямого влияния андрогенов (Takewaki, Ohta, 1975, 1976).

В механизме описанного нарушения чувствительности матки к гормонам определенная роль принадлежит изменению местной адренергической регуляции. Содержание норадреналина в матке крыс 9—13-недельного возраста, получивших одну инъекцию ТП вскоре после рождения, резко уменьшается (Broberg et al., 1974). Авторы заключили, что адренергическая система матки является мишенью для гуморальных факторов, которые после соответствующей дифференциации гипоталамуса определяют развитие репродуктивного тракта у крыс-самок.

Таблица 5. Поглощение ^{3}H-эстрадиола тканями-мишенями андрогенстерильных крыс, расп/мин в 1 мг ткани

Условия опыта	Время после введения ^{3}H-эстрадиола		P_2
	1 ч	2 ч	
Передний гипоталамус			
Контроль	47,7±6,13	34,7±3,70	>0,05
ТП, 1,25 мг на 5-й день	28,4±4,10	25,5±2,38	>0,5
P_1	<0,02	>0,05	
Контроль	37,2±2,40	24,9±3,75	<0,02
ТП, 150 мкг на 2—4-й дни	46,5±2,48	14,9±2,06	<0,001
P_1	<0,05	<0,05	
Средне-задний гипоталамус			
Контроль	33,9±5,13	22,8±2,42	>0,05
ТП, 1,25 мг на 5-й день	25,3±3,46	20,5±1,30	>0,2
P_1	>0,1	>0,2	
Контроль	32,1±3,00	18,9±3,95	<0,02
ТП, 150 мкг на 2—4-й дни	34,8±2,98	12,6±1,98	<0,001
P_1	>0,5	>0,1	
Аденогипофиз			
Контроль	367±59,2	292±21,8	>0,2
ТП, 1,25 мг на 5-й день	205±15,4	230±15,4	>0,2
P_1	<0,02	<0,05	
Контроль	294±22,6	339±38,6	>0,2
ТП, 150 мкг на 2—4-й дни	294±20,0	194±26,1	<0,01
P_1	—	0,02	
Матка			
Контроль	525±39,2	427±51,8	>0,1
ТП, 1,25 мг на 5-й день	259±30,0	212±23,2	>0,2
P_1	<0,001	<0,01	
Контроль	468±33,5	429±50,2	>0,2
ТП, 150 мкг на 2—4-й дни	349±26,6	157±25,8	<0,001
P_1	<0,02	<0,02	

Примечание. P_1 — достоверность различия между контролем и опытом, P_2 — между 1-м и 2-м часом.

Особенно хорошо снижение реакций матки на эстрогены согласуется с твердо установленным фактом уменьшения ее способности поглощать и задерживать эстрадиол. Как известно, циторецепторы эстрадиола обеспечивают избирательный захват гормона клетками органов-мишеней из циркулирующей крови, транспорт его в ядро и реализацию действия на генетическом уровне. У неонатально андрогенизированных крыс ^{3}H-эстрадиолсвязывающая способность матки значительно снижена (Flerko et al., 1971; Tuohimaa, Johansson, 1971). Поскольку эти данные получены в опытах на животных с преждевременно открывшимся влагалищем и персистентным

эструсом, представлялось интересным сравнить их с аналогичными показателями при более тяжелой форме ановуляторного синдрома (с закрытым влагалищем), т. е. попытаться выяснить зависимость между выраженностью этих изменений и сроком андрогенизации.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории (Варга, 1975; 1977; Резников, 1977а; Варга, Резников, 1978), заключались в следующем. Новорожденным самкам крыс вводили ТП по схемам 1 или 3. В возрасте 120—140 дней у них удаляли яичники и через 10 дней внутрибрюшинно вводили 6,7-^{3}Н-эстрадиол-17β (удельная активность 10 Ки/ммоль) в количестве 10 мкКи на 100 г массы тела. Радиоактивность измеряли в эфирных экстрактах гомогенатов тканей через 1 и 2 ч после введения метки. Это время соответствует максимальному накоплению меченого эстрадиола в норме.

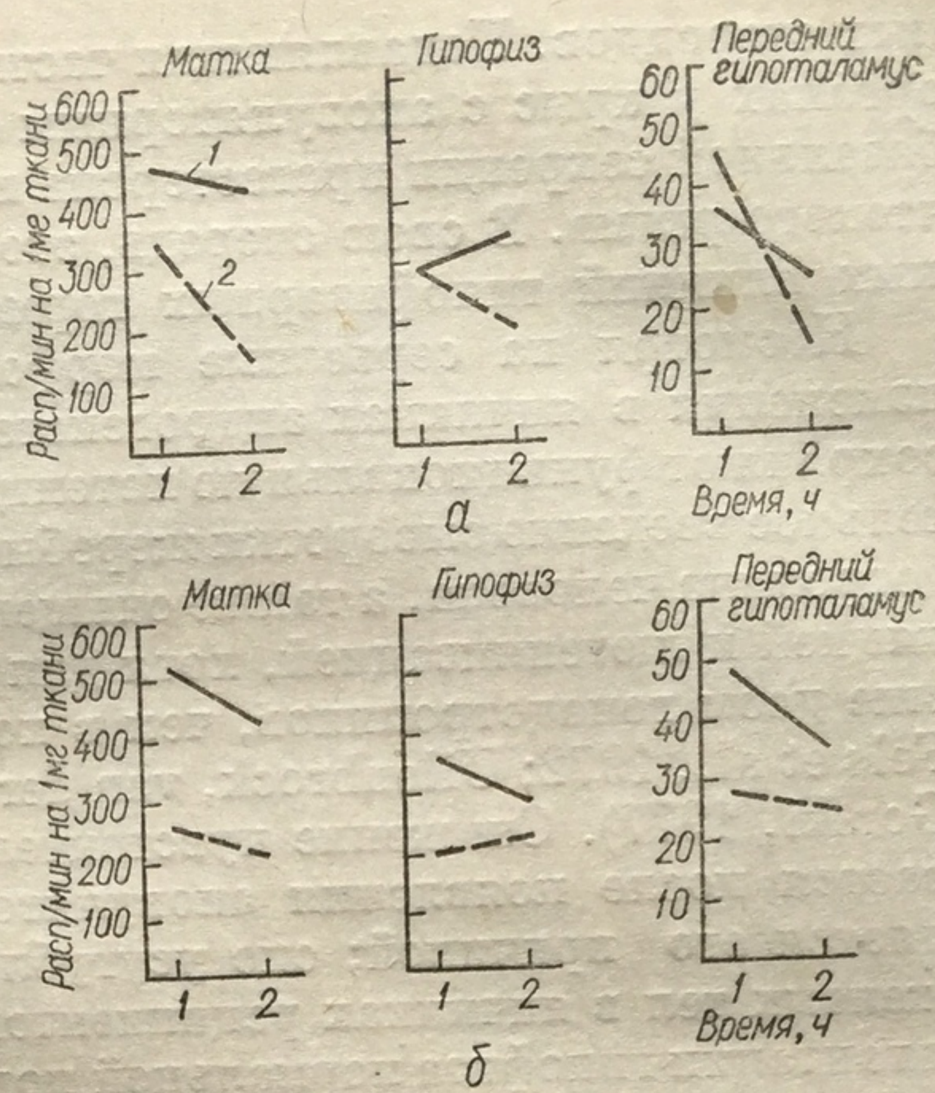


Рис. 18. Радиоактивность органов-мишеней через 1 и 2 ч после введения ^{3}Н-эстрадиола-17β крысам с ановуляторным синдромом, получавшим ТП на 2—4-й (*а*) или 5-й (*б*) день жизни:

1 — контроль, *2* — опыт.

Аккумуляция гормона в матке андрогенстерильных крыс значительно уменьшалась по сравнению с таковой у контрольных животных (табл. 5). Основное различие между двумя группами неонатально андрогенизированных крыс состояло в том, что при преждевременном открытии влагалища (1,25 мг ТП на 5-й день жизни) нарушалась в основном эстрадиолсвязывающая способность органа, тогда как при ановуляторном синдроме с закрытым влагалищем (по 150 мкг ТП на 2—4-й дни жизни) — и эстрадиолсвязывающая, и эстрадиолзадерживающая способность (рис. 18). У крыс первой группы радиоактивность тканей матки между 1-м и 2-м часом после введения метки не изменялась ($P > 0,2$), а у крыс второй группы снижалась вдвое ($P < 0,001$).

Таким образом, нами установлена отчетливая зависимость степени повреждения систем, связывающих эстрогены в матке, от срока андрогенизации. Очевидно, снижение ретенционной способности тканей в отношении эстрадиола связано с ускоренной диссоциацией цитоплазматического комплекса гормон — рецептор вследствие торможения ядерного связывания гормона, описанного в работах Vertes, King (1971), Lobl (1975) и др.

Морфологические и биохимические характеристики матки и влагалища служат чувствительным индикатором секреции овариаль-

ных стероидов. Подавляющая часть патологических сдвигов в этих органах у крыс с ановуляторным синдромом отражает изменение базальной секреции прогестерона и эстрогенов и потерю ее циклического ритма. В свою очередь, это связано с отсутствием адекватных влияний гипофизарных гормонов.

Несмотря на серьезные морфологические и функциональные изменения в яичниках андрогенстерильных крыс, эти железы сохраняют функциональную потенцию. Они отвечают на последовательное введение сыворотки жеребых кобыл и хорионического гонадотропина человека, а также очищенных препаратов ФСГ и ЛГ овуляцией и лютеинизацией, хотя для этого требуются заметно бо́льшие дозы гонадотропинов, чем в норме (Brown-Grant et al., 1964; Fels et al., 1972; Uilenbrock, van der Werff ten Bosch, 1972; Harlan, Gorski, 1977). Снижение чувствительности яичников к ЛГ развивается после появления ановуляторного синдрома, т. е. не является его причиной; оно усугубляется с возрастом. Появление желтых тел в яичниках реципиентов можно наблюдать после имплантации гипофиза нормальной половозрелой крысы под капсулу почки андрогенстерильной крысы (Zeilmaker, 1964).

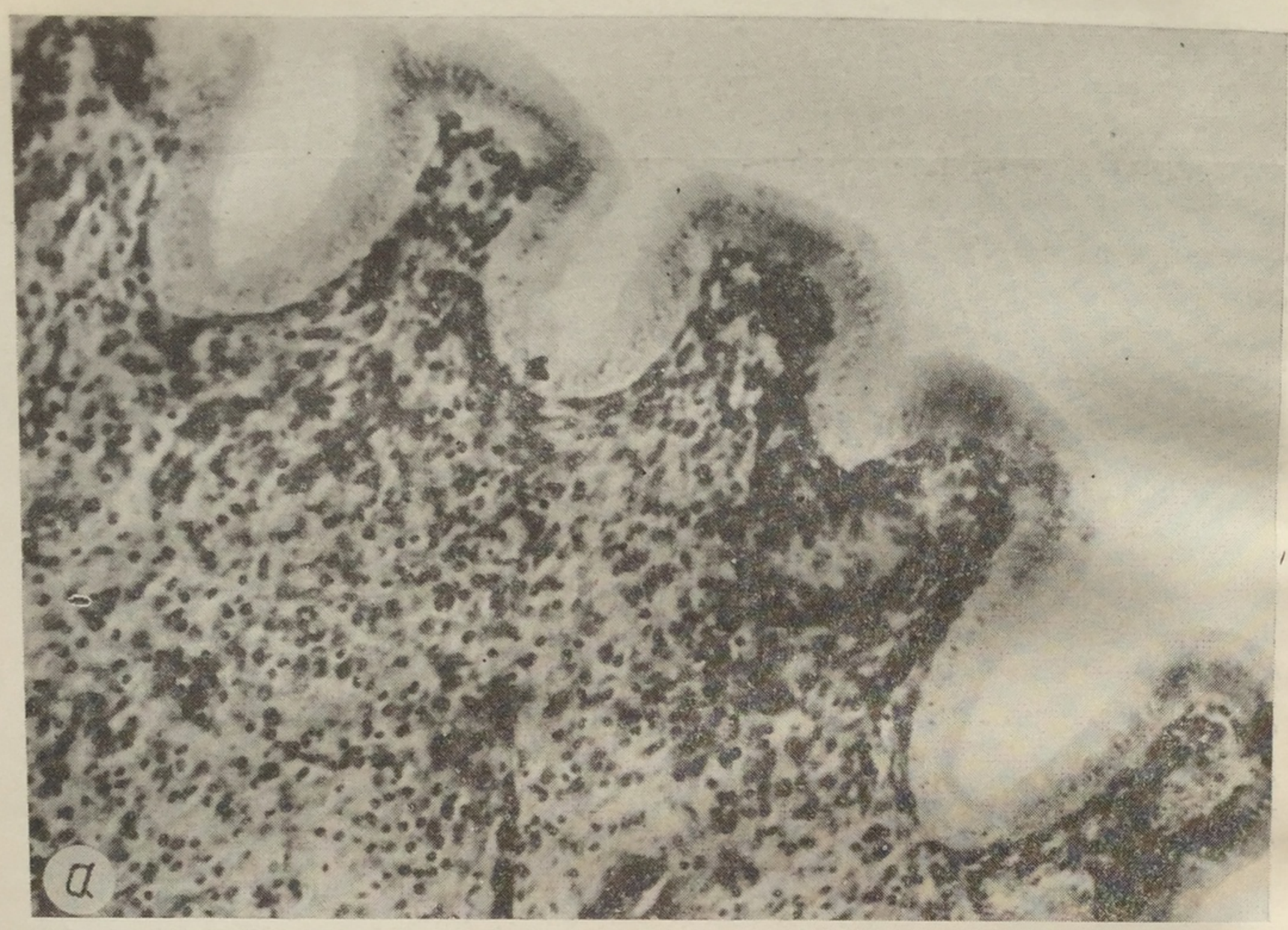
Таким образом, причиной нарушения полового созревания фолликулов, овуляции и лютеинизации в яичниках самок, подвергавшихся воздействию ТП в раннем постнатальном возрасте, служит недостаточная гонадотропная стимуляция со стороны гипофиза. Это обстоятельство вполне оправдывает большой интерес, который был проявлен многими исследователями к выяснению особенностей секреции гипофизарных гормонов при ановуляторном синдроме.

Неонатальная андрогенизация самок крыс нарушает динамику созревания гипофизарной секреции гонадотропинов, что выражается в уменьшении препубертатного увеличения содержания ЛГ в гипофизе на 4-й неделе жизни (Matsuyama et al., 1966), ЛГ и ФСГ в сыворотке крови между 8-м и 30-м днями жизни (McKinnon et al., 1976; Chiappa, Fink., 1977). По достижении половозрелого возраста обнаруживается отсутствие преовуляторного пика секреции гонадотропинов, последняя приобретает монотонный характер, как у нормальных самцов.

Что касается базального уровня гонадотропной активности гипофиза при персистентном эструсе, то обращает внимание противоречивость имеющихся сведений. Так, Wolthuis et al. (1962), Mallampati, Johnson (1974) не смогли обнаружить существенного изменения концентрации ФСГ и ЛГ в гипофизе и плазме крыс с ановуляторным синдромом, развивающимся после неонатального введения ТП. Аналогичные наблюдения, касающиеся содержания ФСГ в гипофизе, принадлежат Brown (1971) и М. М. Никитиной (1972б). Наряду с этим есть сообщения о достоверном снижении фолликулостимулирующей активности гипофиза, установленном при измерении концентрации ФСГ в гипофизе и крови у неонатально андрогенизированных самок (Chiappa, Fink, 1977; Fink,

Рис. 13. Корнифи
влагалища у кры

Рис. 13. Корнификация влагалищного эпителия при закрытом отверстии влагалища у крысы 3-месячного возраста; гематоксилин-эозин, ×90.



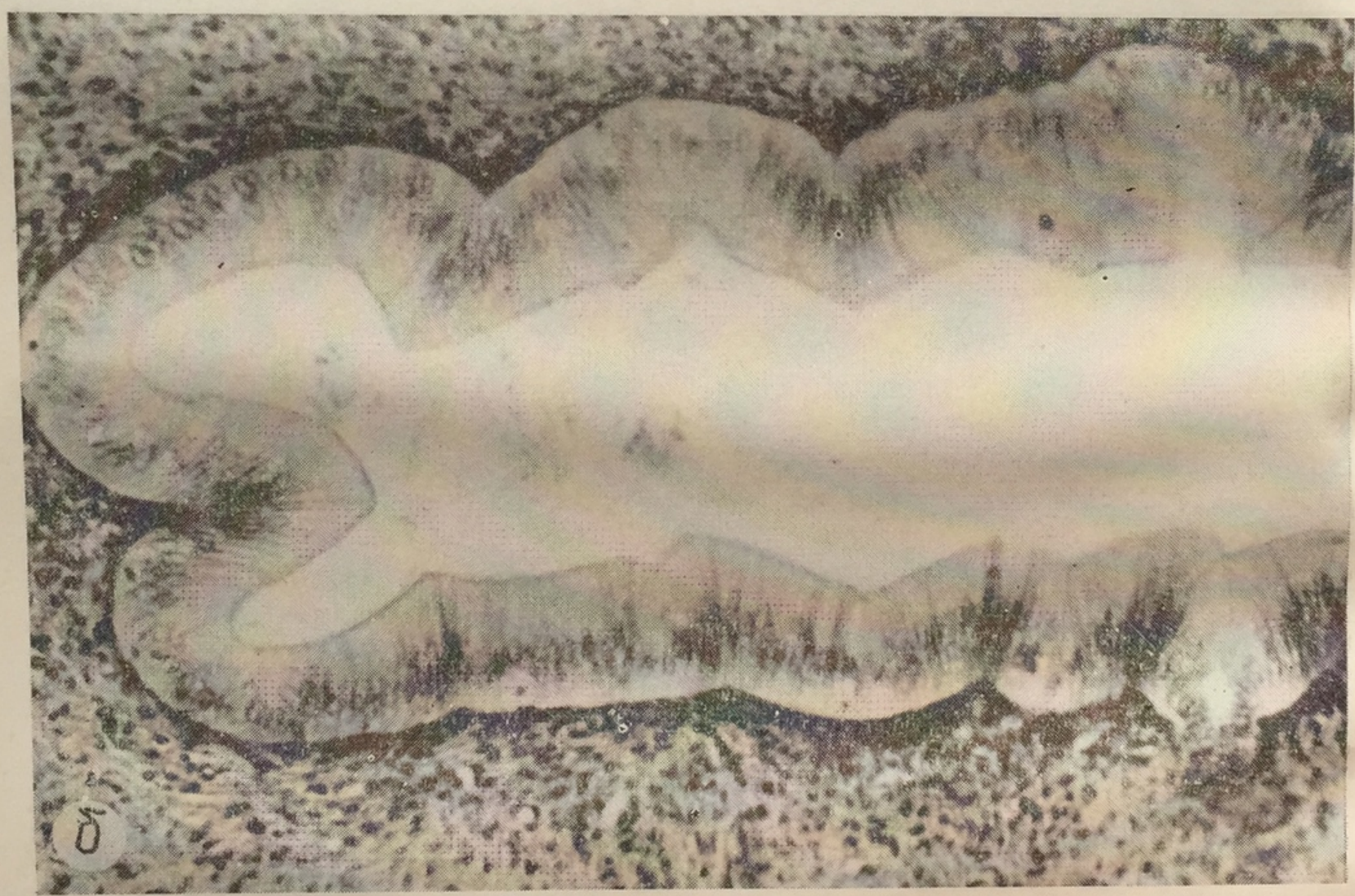
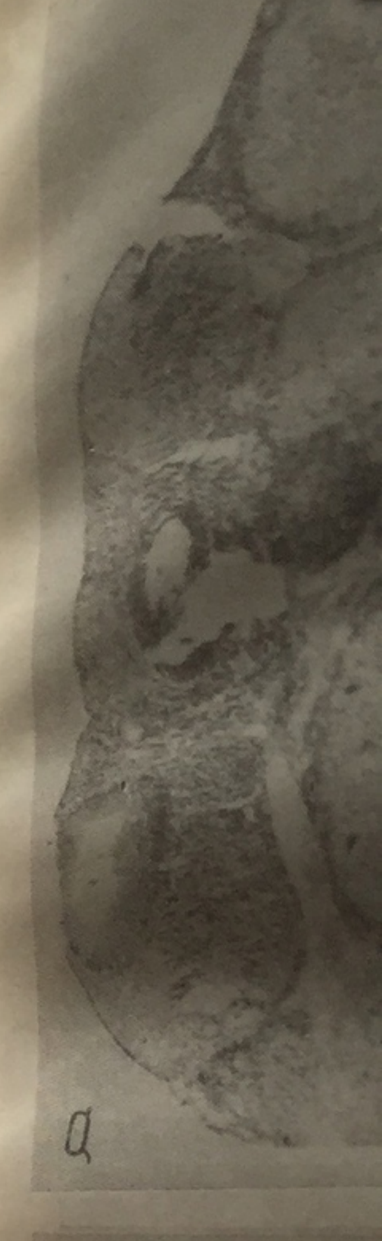


Рис. 14. Влияние неонатальной андрогенизации на гистологическое строение матки крысы 3-месячного возраста. Сужение просвета, гиперплазия и гипертрофия эндометрия; гематоксилин-эозин, ×90:

а — контроль, эструс; *б* — после введения ТП по 150 мкг на 2—4-й день после рождения, влагалище закрыто.



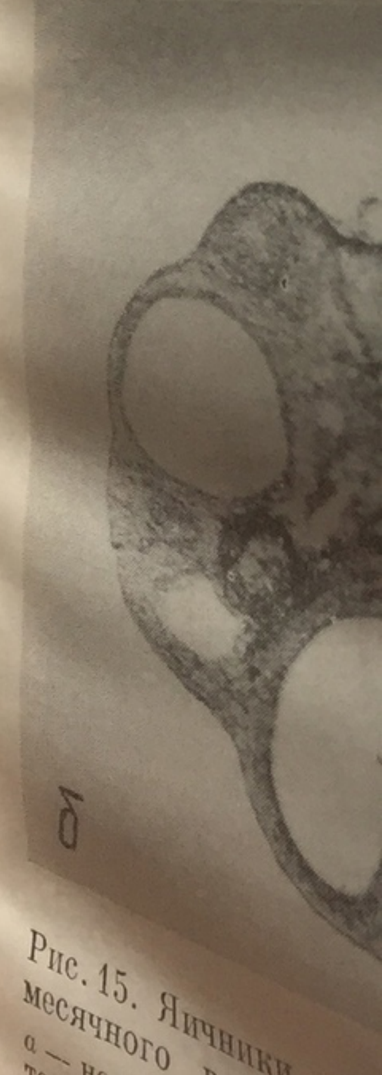


Рис. 15. Яичники нор
месячного возраста;
а — норма, б — 250 мкг
тое тело.

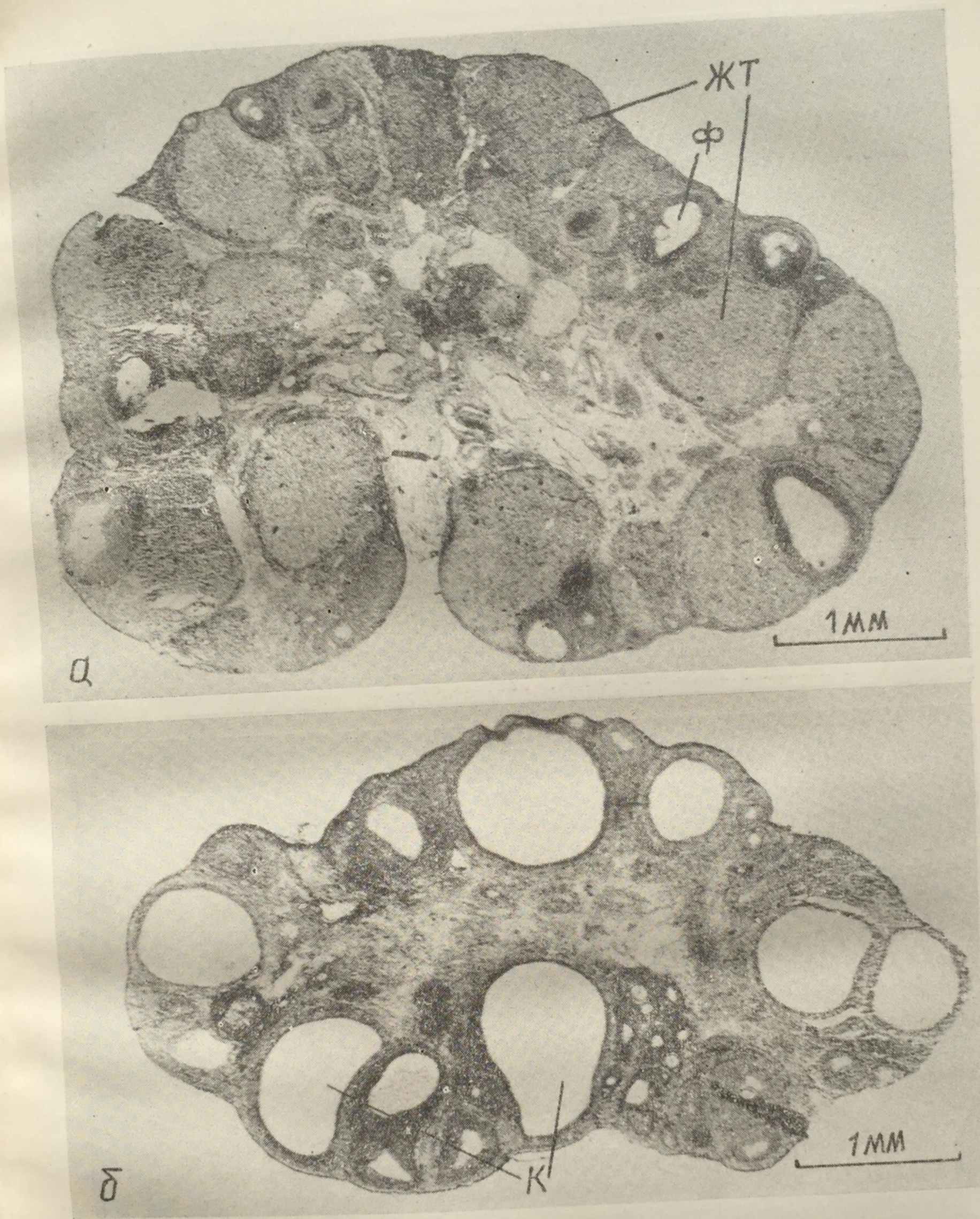


Рис. 15. Яичники нормальной и неонатально андрогенизированной крыс 3-месячного возраста; гематоксилин-эозин:

а — норма, *б* — 250 мкг ТП на 3-й день жизни, *Ф* — фолликул, *К* — киста, *ТЖ* — желтое тело.

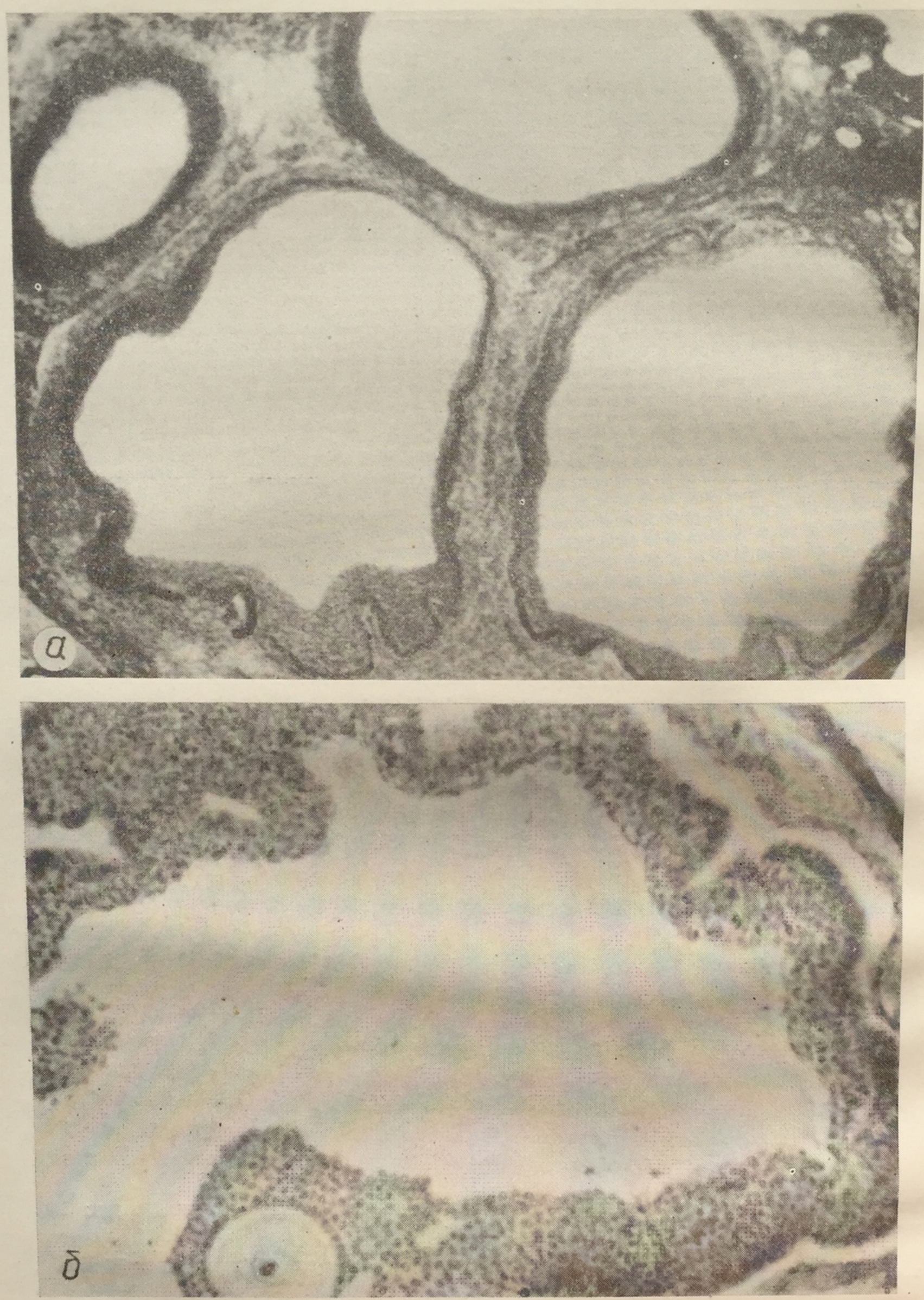


Рис. 16. Яичник 3-месячной крысы после введения ТП по 150 мкг на 2—4-й день после рождения; гематоксилин-эозин, ×90:

а — поликистоз, ×42; *б* — крупный фолликул со складчатой зернистой оболочкой яйцеклеткой.

Таблица 6. **Содержание гонадотропинов в аденогипофизе и ЛГ-рилизинг-активность гипоталамуса у нормальных неполовозрелых, половозрелых и андрогенстерильных самок крыс 3-месячного возраста (средние данные)**

Группа животных	Число крыс	ЛГ-РГ, Δ мкг ЛГ	ЛГ		ФСГ	
			мкг	мкг/мг ткани	мкг	мкг/мг ткани
Контрольные неполовозрелые (25—28 дней)	14	1,4	5,6	3,4	7,5	4,7
Контрольные половозрелые						
Диэструс	8	6,1	16,3	1,9	5,5	0,6
Эструс	10	4,8	19,5	1,7	16,0	1,3
ТП, 150 мкг на 2—4-й день	12	2,5	5,7	0,5	4,1	0,4
ТП, 500 мкг на 5-й день	6	3,4	14,8	1,2	12,5	1,0
Контрольные половозрелые						
Проэструс	5	—	26,0	1,56	—	—
Эструс	5	—	1,8	0,22	—	—
ТП, 250 мкг на 4-й день	7	—	3,7	0,37	—	—

Henderson, 1977), и даже о ее повышении (Haar et al., 1974). Имеется также немало сведений о значительном уменьшении содержания ЛГ в гипофизе (Barraclough, 1966; Bradshaw, Critchlow, 1966; Никитина, Кузнецова, 1973а) и крови (Naftolin et al., 1972) в результате неонатальной андрогенизации.

Обстоятельные исследования по данному вопросу проведены М. В. Пропп, О. Н. Савченко (1967), В. Г. Барановым и соавт. (1969, 1976, 1977). Они свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений содержания ФСГ и о значительном снижении содержания ЛГ в гипофизе и плазме самок крыс с персистентным эструсом. Однако информативная ценность этих наблюдений несколько уменьшается из-за того, что при сравнительном анализе авторы не учитывали стадию полового цикла у контрольных животных.

Исходя из того, что отсутствие единодушия в столь важном вопросе, каким является выяснение особенностей гонадотропной функции гипофиза для понимания патогенеза ановуляторной стерильности у неонатально андрогенизированных животных, может проистекать из различий в схемах андрогенизации и методах количественного определения гормонов, мы при изучении данного вопроса особое внимание обратили на сопоставление гормональных показателей с тяжестью ановуляторного синдрома (Резников и др., 1976б; Носенко, Резников, 1978; Reznikov et al., 1979).

С помощью радиоиммунологического метода установлено, что у самок крыс 3-месячного возраста с постоянной течкой, развившейся в результате одноразовой инъекции 250 мкг ТП на 3-й день после рождения, концентрация ЛГ в плазме крови соответствует величинам, зарегистрированным у интактных животных в стадии эструса, и лишь у некоторых снижена по сравнению с нормой. У большинства подопытных крыс она находилась в пределах 3,0—

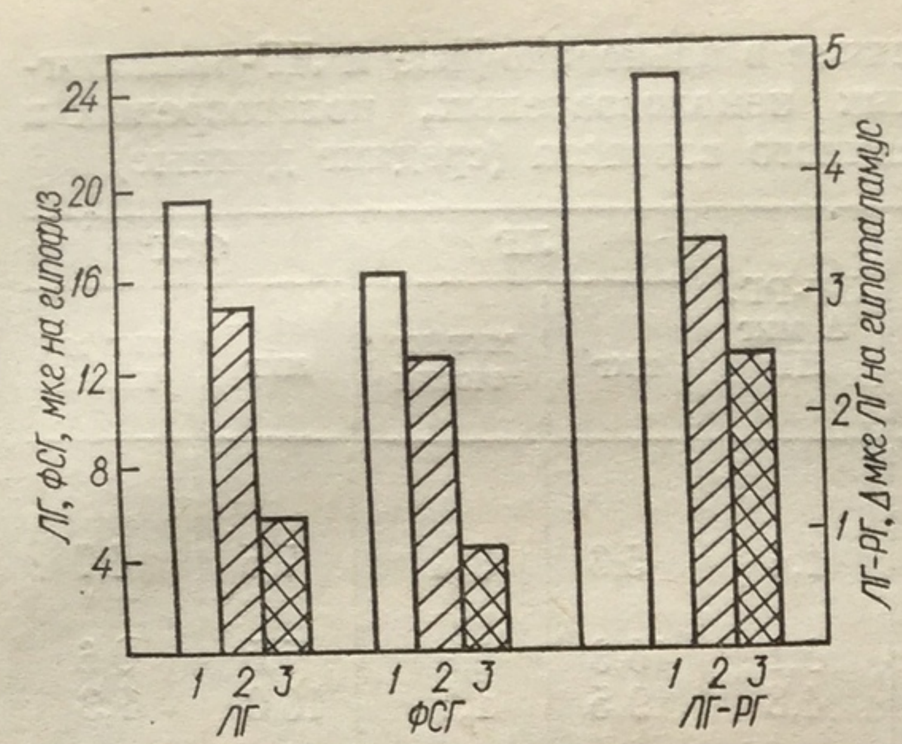


Рис. 19. Зависимость содержания гонадотропинов в гипофизе и ЛГ-РГ в гипоталамусе половозрелых самок крыс от схемы неонатальной андрогенизации:

1 — контроль, эструс; *2* — 500 мкг ТП на 5-й день после рождения, персистентный эструс; *3* — по 150 мкг ТП на 2—4-й день, влагалище закрыто.

8,1 нг/мл, у большинства контрольных — 5,7—8,3 нг/мл по стандарту NIAMD Rat LH-RP-1. Изредка у нормальных крыс в эструсе наблюдалась высокая концентрация ЛГ (43—196 нг/мл). У андрогенстерильных она не превышала 31,5 нг/мл, а в одном случае составляла 0,05 нг/мл.

Содержание ЛГ в аденогипофизе определяли биологическим методом Parlow (1961), ФСГ— по Igarashi, McCann (1964). Одновременно в гипоталамусе определяли ЛГ-рилизинг-активность модифицированным методом Fraschini et al. (1966), основанном на уменьшении содержания ЛГ в гипофизах самцов крыс после внутривенного введения им солянокислых экстрактов гипоталамуса. При этом содержание ЛГ-РГ выражали убылью ЛГ из гипофизов самцов-реципиентов. Для биологического тестирования гонадотропинов и ЛГ-РГ объединяли материал от 4—9 животных. Стандартами служили препараты NIAMD Rat FSH-B-1 и NIH-LH-S-8.

Результаты этих исследований представлены в табл. 6. Они свидетельствуют об отсутствии значительных изменений общего содержания и концентрации обоих гонадотропинов в аденогипофизе крыс, стерилизованных введением 250 мкг ТП на 4-й или 500 мкг на 5-й день постнатальной жизни, хотя в последнем случае их содержание обнаруживало тенденцию к уменьшению. Преовуляторный подъем уровня ЛГ не наблюдался. Тяжелый ановуляторный синдром (с закрытым влагалищем), развивающийся после введения ТП по 150 мкг на 2—4-й день жизни, характеризовался резким уменьшением содержания ЛГ и ФСГ.

Изменения ЛГ-рилизинг-активности гипоталамуса неонатально андрогенизированных крыс находились в полном соответствии с показателями гонадотропной активности гипофиза: рилизинг-активность мало изменялась при однократной андрогенизации на 5-й день, но снижалась вдвое в результате андрогенизации на 2—4-й день (рис. 19). И общая гонадотропная активность, и содержание ЛГ-РГ в гипоталамусе андрогенстерильных крыс с закрытым влагалищем почти не отличались от уровней, обнаруженных у неполовозрелых интактных животных, но концентрация гонадотропинов у первых была во много раз меньше.

Результаты наших исследований подтверждают представление об отсутствии циклической деятельности гипоталамо-гипофизарной системы как ведущей причине ановуляторного состояния

Таблица 7. **Содержание пролактина и соматотропина в аденогипофизе неонатально андрогенизированных самок крыс 3,5-месячного возраста**

Гормон	Группа животных	Число крыс	Содержание гормона, мкг	
			на аденогипофиз	мкг на 1 мг аденогипофиза
Пролактин	Контроль	12	607 ± 52,4	39,2 ± 2,1
	Опыт	10	1154 ± 56,2	70,0 ± 3,0
			$P < 0{,}001$	$P < 0{,}001$
Соматотропин	Контроль	12	966 ± 89,4	69,0 ± 7,5
	Опыт	10	1087 ± 95,4	70,9 ± 6,4
			$P > 0{,}25$	$P > 0{,}5$

Примечание. Схема андрогенизации — по 150 мкг ТП на 2—4-й день после рождения.

у андрогенстерильных крыс. Вместе с тем они показывают, что глубина повреждения центральной регуляции функции яичников определяется временем воздействия тестостерона в неонатальном периоде. По-видимому, в результате ранней андрогенизации (на 2—4-й день жизни) страдают как тонический, так и циклический нейроэндокринные центры секреции гонадотропинов, в то время как при более поздней (на 4-й или 5-й день) — только циклический механизм. Кроме того, стабильно повышенный уровень эстрогенов при очень раннем введении ТП (см. выше) может оказывать тоническое ингибирующее влияние на секрецию гонадотропинов и объяснять ее снижение при тяжелой форме ановуляторного синдрома.

Еще одним важным моментом в механизме ослабления гонадотропной функции гипофиза является уменьшение чувствительности этого органа к ЛГ-РГ (Barraclough, Turgeon, 1974; Fink, Henderson, 1977; Uilenbrock, Gribling-Hegge, 1977). Оно не зависит от присутствия яичников, от уровня половых стероидов в организме и не преодолевается введением эстрогенов, хотя в норме эстрогены повышают стимулирующий эффект гонадолиберина на секрецию гонадотропных гормонов. Этот феномен не может быть объяснен угнетающим действием эндогенного тестостерона, поскольку концентрация этого гормона в плазме крови андрогенстерильных крыс не изменена или даже несколько снижена по сравнению с нормой (Falvo et al., 1972; Баранов и др., 1977). Наиболее вероятной причиной угнетения реактивности гипофиза к ЛГ-РГ нам представляется уменьшение рецепции эстрогенов (Flerko, Mess, 1968; Flerko et al., 1971; Варга, 1975; Варга, Резников, 1978; и др.). Через 2 ч после введения меченого эстрадиола у самок с закрытым влагалищем этот эффект в тканях аденогипофиза выражен сильнее, чем у андрогенстерильных крыс с преждевременно открывшимся влагалищем (см. табл. 5). Нельзя исключить и возможную роль дефицита прогестерона, который необходим для поддержания

синтеза рецепторных белков, связывающих эстрогены, и для сохранения нормальной реакции аденогипофиза на гонадолиберинoвую стимуляцию.

Изучая количественную характеристику спектра гипофизарных гормонов у андрогенстерильных крыс с закрытым влагалищем, мы обратили внимание на резкое увеличение концентрации пролактина в гипофизе (Носенко и др., 1976; Резников, 1977а). Общее содержание гормона в железе возрастало в два раза (табл. 7). Аналогичные сдвиги пролактиновой активности наблюдаются и у самок с преждевременным открытием вагины и персистентным эструсом (Mallampati, Johnson, 1974; Ratner, Peake, 1974), причем уровень гормонов в крови увеличивается в 8 раз. Это согласуется с гипертрофией пролактин-синтезирующих клеток аденогипофиза, обнаруженной у половозрелых самок после введения 1 мг ТП на 3-й день после рождения (Lembovich, Skrzeczkowski, 1974).

Относительно патогенетической роли повышенной секреции пролактина при ановуляторном синдроме у неонатально андрогенизированных крыс существуют разные точки зрения. Одни исследователи считают, что происхождение этого феномена связано не с первичным поражением гипоталамо-гипофизарной системы, а со стимулирующим действием эстрогенов, которые секретируются кистозно измененными фолликулами в избыточном количестве. Другие допускают возможность опосредования угнетающего влияния ранней андрогенизации на гонадотропины гипофиза через первично повышенную секрецию пролактина.

Действительно, неонатально андрогенизированные самки сохраняют способность реагировать на эстрогены повышением секреции пролактина (Puig-Duran, McKinnon, 1975) и теряют ее после овариэктомии (Danguy et al., 1977). Определенное значение в увеличении продукции пролактина может играть и прогестероновая недостаточность. Наряду с этим пролактин (инъекция, имплантация в гипоталамус) тормозит посткастрационный подъем уровня ЛГ у нормальных половозрелых самок крыс, т. е. угнетает секрецию ЛГ на гипоталамическом уровне (Grandison et al., 1977), что подтверждает вторую точку зрения.

По нашему мнению, в реально существующих условиях у андрогенстерильных крыс функционируют оба упомянутых патогенетических механизма. Дополняя друг друга, они создают порочный круг: угнетение секреции гонадотропинов ведет к ановуляторному бесплодию, которое характеризуется изменением секреции овариальных стероидов и вследствие этого возрастанием образования пролактина; последнее, в свою очередь, еще больше нарушает секрецию ЛГ.

Хорошо известно свойство пролактина ускорять половое созревание у самок крыс. Вопрос о роли повышенной секреции пролактина в преждевременном открытии влагалища у неонатально андрогенизированных животных остается нерешенным.

Раннее введение андрогенов не отражается на адренокортико-

тропной (Chiappa, Fink, 1977) и соматотропной (см. табл. 7) активности гипофиза у взрослых животных, что свидетельствует об избирательном характере воздействия тестостерона на регуляцию секреции гонадотропных гормонов во время половой дифференциации мозга.

Возможности, которые представляет исследователю экспериментальная модель ановуляторного синдрома у крыс для изучения механизмов андрогензависимой дифференциации мозга и ее нарушений в раннем онтогенезе, далеко не исчерпаны. При анализе результатов этих исследований чрезвычайно важно учитывать время неонатальной андрогенизации и тяжесть развивающегося патологического состояния.

ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ АНДРОГЕНИЗАЦИИ НА ПОЛОВУЮ СИСТЕМУ САМОК ДРУГИХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ

Как и у крыс, у мышей единственная инъекция ТП вскоре после рождения приводит к развитию ановуляторной стерильности (Barraclough, Leathem, 1954). Беременность у таких мышей не наступает, в яичниках отсутствуют желтые тела. Микроскопическое изучение вагинальных мазков обнаруживает постоянную течку.

Пролиферация и корнификация влагалищного эпителия у неонатально андрогенизированных мышей не зависит от повышения уровня эстрогенов. Они наблюдаются даже после введения новорожденным самкам дигидротестостерона пропионата, который, как уже отмечалось, не нарушает половую дифференциацию мозга. Угнетающее влияние неонатальной андрогенизации на чувствительность вагинального эпителия к эстрогенам проявляется в уменьшении индуцируемой эстрадиолом митотической активности эпителиальных клеток у самок, получавших в первые 5 дней жизни по 50 мкг дигидротестостерона пропионата (Iguchi, 1977).

Одним из излюбленных объектов изучения половой дифференциации мозга являются золотистые хомячки. Половой цикл у них длится 4 дня. Основные проявления ановуляторного синдрома, вызываемые ранней андрогенизацией, у хомячков сходны с таковым у крыс, но имеют некоторые особенности (Alleva et al., 1969; Gottlieb et al., 1974; Justo et al., 1974; Guerillot et al., 1976).

В отличие от крыс у золотистых хомячков влагалище открывается за 3 недели до первой овуляции, на 8—10-й день жизни. Введение ТП на 1-й или 5-й день после рождения не влияет на время открытия влагалища, но часто вызывает пороки развития гениталий. Имплантация самкам хомячков пилюль, содержащих 3 или 9% тестостерона или ТП, нарушает у них половую цикличность, резко уменьшает число желтых тел в яичниках. После имплантации тестостерона желтые тела отсутствуют в 100% случаев. По данным исследования вагинальных мазков, самки, получавшие в 1-й день жизни подкожную инъекцию 1,2 мг ТП, по достижении ими возраста половой зрелости находятся в состоянии постоян-

ного диэструса, в яичниках отсутствуют желтые тела. Более поздняя андрогенизация оказывает менее выраженное повреждающее действие на половую дифференциацию гипоталамо-гипофизарной секреции гонадотропинов. Среди самок, получавших ТП в той же дозе на 2-й или 3-й день после рождения, диэструс обнаружен соответственно у 41 и 17% животных. Инъекция андрогена на 4—6-й день жизни, как правило, не нарушает овуляторную способность, однако такие самки не реагируют на акт спаривания активацией желтых тел и остаются бесплодными.

По-видимому, нейтроэндокринные центры регуляции секреции гонадотропинов у самок золотистых хомячков менее чувствительны к повреждающему действию андрогенов, чем у крыс. Большинство хомячков, получавших в день рождения подкожную инъекцию 300 мкг ТП, в 3-месячном возрасте сохраняют регулярный эстральный цикл, но более чем у 60% животных, которым после рождения имплантировали ТП в мозг, обнаруживают нарушенную половую цикличность (Swanson et al., 1974).

Довольно подробно изучено влияние пренатальной андрогенизации на репродуктивную систему овец (Short, 1974; Clarke et al., 1976; Wilson, Tarttelin, 1978a, b; и др.). У потомства женского пола, родившегося от овец, которым между 30-м и 80-м днем беременности имплантировали под кожу 1 г тестостерона, происходит полная маскулинизация наружных половых органов (имеется пенис, мошонка, отсутствует наружное влагалищное отверстие). После имплантации андрогена между 50-м и 100-м днем отмечается лишь гипертрофия клитора. В обоих случаях у овец отсутствует течка. Она не наступает даже после курса инъекций прогестерона и эстрогена. При андрогенизации до 60-го дня беременности у 29—83% овец потомства в яичниках отсутствуют желтые тела, что свидетельствует об абсолютной ановуляторной стерильности. Концентрация эстрадиола в плазме овариальной венозной крови резко снижена, в то время как прогестерона достаточно высока. По-видимому, источником прогестерона являются атретические или лютеинизированные фолликулы. Если тестостерон был имплантирован между 60-м и 80-м днем беременности, то иногда наблюдается спонтанная овуляция.

Проба с однократным введением эстрадиола бензоата отчетливо демонстрирует угнетение циклического механизма секреции гонадотропных гормонов у большинства овец независимо от схемы пренатальной андрогенизации их матерей: механизм положительной обратной связи не срабатывает и секреция ЛГ не увеличивается. Базальная секреция ЛГ также нарушается. В результате внутримышечных инъекций 200 мг тестостерона ципионата на 20, 27 и 40-й день беременности у родившихся самок происходит маскулинизация наружных гениталий, а в возрасте 7 мес — уменьшение уровня ЛГ в плазме крови при сохранении нормальной реакции гипофиза на гонадолиберин.

У самок других видов лабораторных и сельскохозяйственных

животных повышенный уровень андрогенов в организме во время критической фазы половой дифференциации мозга далеко не всегда приводит к развитию ановуляторного синдрома. Однако и у них тщательное исследование позволяет в ряде случаев выявить нарушения репродуктивной функции — изменение темпа полового созревания, чувствительности гипоталамуса к эстрогенам в системе обратной связи, нерегулярность половых циклов, пониженную плодовитость.

ЭФФЕКТЫ РАННЕЙ ЭСТРОГЕНИЗАЦИИ САМОК

Еще в 1943 г. Wilson сообщил о нарушениях репродуктивной системы у самок крыс, которые в течение четырех недель с момента рождения получали инъекции эстрадиола пропионата. У таких животных отсутствовали циклические изменения клеточного состава вагинального эпителия, яичники не содержали желтых тел, матка была атрофичной, животные не спаривались. Все эти изменения развивались при условии, что обработку эстрогеном начинали не позднее 15-го дня жизни. Flerko (1957) описал появление постоянной течки и бесплодия у самок крыс в результате длительного применения малых доз эстрадиола в раннем постнатальном возрасте.

В дальнейшем данные о развитии ановуляторного состояния вследствие неонатальной эстрогенизации были неоднократно подтверждены (Takewaki, 1962; Gorski, 1963; Dörner et al., 1971; Dörner, 1972). Выяснилось, что картина повреждения репродуктивной системы зависит от схемы введения гормона. Введение малых доз эстрогена новорожденным крысам в течение короткого времени вызывает у них персистентный эструс, тогда как введение больших доз в течение продолжительного периода не только нарушает овуляторную способность, но и приводит к стойкому диэструсному состоянию. Так, в опытах Arai (1964b) эстрогенизация дозами по 25 мкг на протяжении первых 10 дней постнатального развития обусловила появление постоянной влагалищной корнификации у 100% подопытных самок крыс, а при увеличении дозы до 50—300 мкг и продолжительности введения гормона до 30 дней у всех животных обнаружен постоянный диэструс.

По-видимому, решающее значение имеет все же доза гормона, а не продолжительность его применения. Вводя эстрадиол в возрастающих дозах от 20 до 80 мкг в течение первого месяца жизни, Takewaki (1964b) получил у подопытных крыс типичную картину персистентного эструса. Состояние стабильного ороговения эпителия вагины, индуцированное эстрогенами, в дальнейшем не обнаруживает зависимости от гонадотропинов, овариальных или надпочечниковых половых стероидов. Оно сохраняется после удаления гипофиза, яичников и надпочечных желез.

Особый интерес представляют данные о маскулинизирующем влиянии на гипоталамическую регуляцию секреции гонадотропинов

единственной инъекции эстрогена, совпадающей по времени с критическим периодом ПДМ. Введение 0,5 мг эстрадиола бензоата на 4-й день после рождения влечет за собой впоследствии ановуляторную стерильность у самок крыс, однако доза 10 мкг оказалась неэффективной (Mayer et al., 1965). В то же время Mallampati, Johnson, (1974), однократно вводя новорожденным самкам 10 мкг эстрадиола бензоата, зарегистрировали в дальнейшем резкое ускорение открытия вагины (до 21-го дня жизни) и постоянную течку в 3-месячном возрасте.

Наиболее отчетливый маскулинизирующий эффект от единственной инъекции эстрогена у самок крыс получают в том случае, когда ее производят не позднее 10-го дня жизни. Инъекция 100 мкг эстрадиола бензоата на 4, 6 или 8-й день дает 100%-ную стерильность у животных в возрасте 110 дней. Если гормон введен на 10-й день жизни, этот показатель падает до 55%, а на 12-й день — до нуля (Brown-Grant, 1974).

Яичники неонатально эстрогенизированных самок крыс поликистозно изменены, в них отсутствуют желтые тела. Несмотря на это, стимуляция гонад сочетанным введением хорионического гонадотропина и ФСГ вызывает лютеинизацию в яичниках, но не устраняет бесплодие. Последнее в значительной мере связано с нарушением женского рецептивного поведения. Угнетение циклического нервного механизма, отсутствие высвобождения ЛГ в ответ на однократное введение эстрогена свидетельствуют о том, что у таких крыс система положительной обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой не функционирует (Hinz, Dörner, 1971a).

Таким образом, большие дозы эстрогенов у новорожденных самок крыс не только не способствуют «женской» организации гипоталамуса, но, напротив, тормозят ее (дефеминизируют). Именно это имели в виду Dörner et al. (1961), характеризуя данный феномен как парадоксальный эффект эстрогенов по отношению к ПДМ.

Как и у неонатально андрогенизированных самок, неонатальная эстрогенизация вызывает увеличение пролактинообразования в гипофизе. Это выражается в значительном увеличении концентрации пролактина в крови взрослых крыс, получавших в неонатальном периоде одну инъекцию эстрадиола бензоата в дозе 10 мкг (Malampati, Johnson, 1974) или от 10 до 40 мкг эстрадиола ежедневно с 1-го по 30-й день жизни (Nagasawa et al., 1973). В первом случае базальный уровень ЛГ и ФСГ в крови не отличается от такового у контрольных циклирующих животных, во втором уровень ЛГ стабильно повышен по сравнению с циклирующими животными в стадии диэструса и соответствует величинам, наблюдаемым в проэструсе. Однако после введения большой дозы эстрадиола бензоата (250 мкг на 4-й день жизни), вызывающего стойкий диэструс, базальный уровень ФСГ в крови несколько снижается, а ЛГ падает до неизмеримо низких величин — меньше 0,3 нг/мл (Brown-Grant,

1974). По данным этого же автора, неонатальная эстрогенизация «срезает» пик секреции ФСГ на 15-й день постнатального развития, в то время как аналогичное действие 1,25 мг ТП на 4-й день жизни выражено значительно меньше. Уровень ЛГ у неполовозрелых животных также снижен по сравнению с самками, не получавшими эстрадиола бензоата, но не в такой мере, как ФСГ (рис. 20).

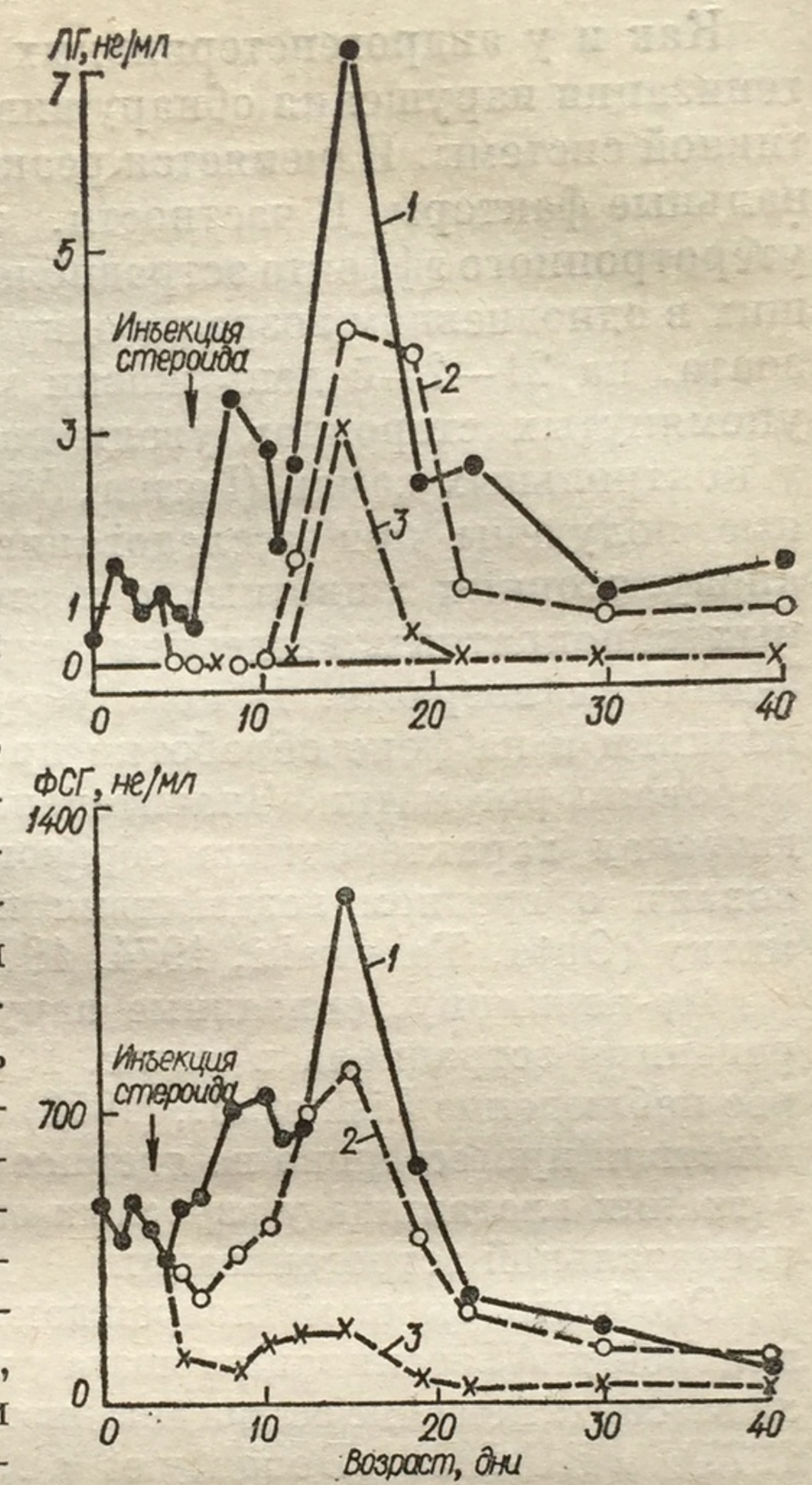


Рис. 20. Влияние неонатальной эстрогенизации (250 мкг эстрадиола бензоата на 4-й день жизни) и андрогенизации (1,25 мг ТП на 4-й день) на содержание ЛГ и ФСГ в плазме крови самок крыс (по Brown-Grant, 1974):

1 — контроль, *2* — ТП, *3* — эстроген. Линия «штрих — точка» соответствует уровню ЛГ меньше 0,3 нг/мл.

Из этих наблюдений можно сделать два важных вывода. Во-первых, состояние репродуктивной системы у самок крыс, развивающееся после неонатальной обработки большими дозами эстрогена, можно характеризовать как гипогонадотропный гипогонадизм. Во-вторых, возникающее нарушение гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов правильнее рассматривать как дезорганизующее, дефеминизирующее, нежели маскулинизирующее. Такое объяснение укладывается в рамки круговой прогрессивной модели ПДМ, рассмотренной в главе 1.

С этим выводом согласуются и наблюдения Fels (1973) о стерилизующем действии внутриамниотического введения эстрадиола бензоата на потомство и самцов, и самок крыс. Автор считает, что в отличие от тестостерона, который преобразует циклический тип секреции гонадотропинов в тонический, эстрогены в раннем онтогенезе «парализуют» тоническую секрецию гонадотропных гормонов, т. е. оказывают токсическое действие на гипоталамус.

Концентрация эстрадиола-17β в крови взрослых крыс, получавших внутримышечно 100 мкг эстрадиола на 3-й день жизни, не отличается от нормальной (Kolena et al., 1977). Следовательно, повышение пролактиновой активности гипофиза у них является результатом первичного поражения гипоталамо-гипофизарной системы, а не стимуляции эстрогенами.

Как и у андрогенстерильных крыс, после неонатальной эстрогенизации нарушения обнаруживаются на всех уровнях репродуктивной системы. Изменяется реакция матки и влагалища на гормональные факторы. В частности, это проявляется в ослаблении утеротропного эффекта эстрадиола бензоата и ТП: у самок, получавших в однодневном возрасте одну инъекцию 10 мкг эстрадиола бензоата, на 21—24-й день жизни масса матки в ответ на введение упомянутых стероидов увеличивается значительно меньше, чем у контрольных самок (Lerner, Vitale, 1975). Такого же рода данные получены при исследовании децидуальной реакции матки ановуляторных животных с постоянным эструсом, стерилизованных однократным введением эстрона или эстрадиола бензоата в 5-дневном возрасте. В постпубертатном периоде у них удаляли яичники и на фоне обработки прогестероном и эстрадиолом травмировали рог матки. Значительное уменьшение массы и гистологическая характеристика образовавшихся децидуом свидетельствовали о вредном воздействии неонатальной эстрогенизации на матку (Ohta, Takewaki, 1974, 1976).

По-видимому, описанные нарушения обусловлены изменением рецепции эстрадиола в матке. В связи с этим представляет интерес наблюдение Lisk et al., (1976) об уменьшении стимулирующего действия прогестерона на ядерное связывание меченого эстрадиола в тканях влагалища у взрослых овариэктомированных крыс после неонатальной эстрогенизации.

Особенно высокой повреждающей активностью в отношении половой дифференциации мозга у новорожденных самок крыс обладают синтетические эстрогены диэтилстильбэстрол (Slaughter et al., 1977) и RU-2858 (Doughty et al., 1975a). Даже очень небольшие дозы этих стероидов, введенные неонатально, подавляют овариальную цикличность и половую рецептивность. Дефеминизирующее действие RU-2858 в 100 раз больше, чем эстрадиола-17β. Столь высокую активность объясняют меньшим сродством синтетических эстрогенов к эстрогенсвязывающим белкам плазмы крови новорожденных животных. В связи с этим полагают, что дефеминизация мозга в критическом периоде его развития может быть вызвана физиологическими количествами эстрогенов при условии, что они будут находиться в свободном, не связанном с белками плазмы состоянии.

Сравнительно давно стало известно о нарушении репродуктивной функции у самок мышей, получавших эстрогены в раннем периоде индивидуального развития. Однократное введение 10 мкг эстрадиола дипропионата вызвало бесплодие почти у половины подопытных животных, в их яичниках отсутствовали желтые тела (Merklin, 1953). При позднем введении эстрогенов этого не наблюдается.

Описано развитие стерильности у самок мышей в тех случаях, когда в течение первых пяти дней грудного вскармливания лактирующим матерям вводили в желудок 10 или 30 мкг местранола (Rudel, Kincl, 1966).

Важно подчеркнуть, что изменения влагалищного эпителия у неонатально эстрогенизированных мышей не могут служить показателем степени маскулинизации или дефеминизации мозга. Если низкие дозы эстрогена вызывают эстрогензависимую пролиферацию и корнификацию эпителия, то высокие дозы приводят к необратимым, независимым от эстрогенов изменениям (Takasugi, 1963). При этом вагинальный эпителий представляет собой клеточную популяцию, которая не требует присутствия эстрогенов для постоянного ороговения. Интересно, что одновременное с эстрогеном введение витамина А новорожденным мышам предотвращает у них впоследствии корнификацию влагалища (Mori, 1968; Yasui, Takasugi, 1977). Природа этого любопытного феномена не ясна.

Степень ороговения коррелирует с содержанием рецепторов эстрогенов в тканях влагалища: при эстрогензависимом ороговении (по 5 мкг эстрадиола-17β в течение первых пяти дней жизни) количество ядерных рецепторов у взрослых мышей не изменялось по сравнению с контролем, а при независимом от эстрогенов (по 20 мкг в те же сроки) ядерные рецепторы эстрогенов не обнаруживались (Shyamala et al., 1974).

Очевидно, независимая от эстрогенов корнификация влагалищного эпителия в описанных экспериментах вызывается прямым повреждающим действием эстрогенов на эстрогенсвязывающие рецепторные белки. Сравнение отдаленных последствий пренатальной и ранней постнатальной эстрогенизации мышей показывает, что эпителий вагины более чувствителен к эстрадиолу у плодов, чем у новорожденных, а гипоталамо-гипофизарная система — наоборот (Kimura, 1975).

Общим признаком с эстроген- и андрогенстерильными крысами у неонатально эстрогенизированных мышей является усиление секреции пролактина, о чем свидетельствуют увеличение числа пролактиновых клеток в передней доле гипофиза и более частое возникновение опухолей молочной железы (Kawashima et al., 1978).

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У САМЦОВ ПОСЛЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ АНДРОГЕНИЗАЦИИ И ВВЕДЕНИЯ ГОНАДОТРОПИНОВ

У самцов млекопитающих андрогены семенников осуществляют дифференциацию гипоталамо-гипофизарной секреции гонадотропных гормонов по мужскому типу. Однако если содержание андрогенов в организме в критическом периоде ПДМ превышает физиологический уровень, то половое развитие таких самцов протекает с отклонениями от нормы, а в зрелом возрасте выявляется ряд нарушений репродуктивной функции, характерных для гипогонадизма.

Раннее постнатальное введение ТП самцам мышей (Barraclough, Leathem, 1959; Jean-Faucher, 1976; Ohta, 1977) и крыс (Takewaki, Takasugi, 1953; Wolthuis et al., 1962; Johnson et al., 1964; Swanson,

van der Werff ten Bosch, 1965; Dörner, 1972) тормозит рост тестикул, семенных пузырьков и вентральной доли предстательной железы. Эффект выявляется даже после однократной инъекции крысе 2-дневного возраста 50 мкг ТП, а с увеличением дозы до 0,5—5 мг он усугубляется. Угнетение сперматогенеза наблюдается редко, а если и имеет место, то носит преходящий характер. Не нарушается развитие сперматогенного эпителия и у мышей, получивших в раннем постнатальном периоде инъекцию ТП в дозе 100 мкг, несмотря на то, что более чем у половины из них обнаруживается крипторхизм, а относительная масса семенников снижается на 16,7%. Повторное введение ТП на протяжении первых двух недель жизни вызывает у мышей тяжелый гипогонадизм — атрофию семенников, отсутствие сперматогенеза, гипоплазию интерстициальной ткани, недоразвитие семенных пузырьков.

Что же является непосредственной причиной недоразвития акцессорных половых органов у неонатально андрогенизированных животных? Изучение этого вопроса на крысах показало, что ранняя андрогенизация не изменяет и даже заметно повышает чувствительность предстательной железы и семенных пузырьков к тестостерону в зрелости (Dixit, Niemi, 1974б; Lerner, Vitale, 1975). Естественно предположить, что продукция андрогенов при этом снижена. Действительно, у взрослых, неонатально андрогенизированных мышей-самцов уровень тестостерона в крови снижался на 40, а в гонадах на 20% (Jean-Faucher et al., 1976). Wilson, Tarttelin (1978b) опубликовали данные о четырехкратном уменьшении концентрации тестостерона в плазме крови пренатально андрогенизированных барашков в возрасте семи месяцев.

Воздействие экзогенными эндрогенами в ранний период жизни увеличивает содержание ФСГ в гипофизе и крови у взрослых самцов крыс в возрасте 3—6 мес, не влияя при этом на содержание ЛГ (Никитина, 1972а; Никитина, Кузнецова, 1973а; Moguilevsky et al., 1978). Однако с наступлением старости у андрогенизированных самцов происходит трех-четырехкратное снижение ЛГ-активности гипофиза. По другим данным, неонатальная андрогенизация самцов крыс не изменяет фолликулостимулирующей активности гипофиза в зрелости, но повышает содержание в нем ЛГ (Wolthuis et al., 1962).

На первый взгляд, эти данные об отсутствии снижения базальной секреции гонадотропных гормонов противоречат сведениям об уменьшении андрогеногенеза в тестикулах. Картина в определенной мере проясняется при исследовании гонадотропных резервов гипофиза (Никитина, 1972а; Никитина, Кузнецова, 1973б). В возрасте 25—28 дней кастрация неонатально андрогенизированных самцов крыс не вызывает повышения уровня ЛГ в плазме крови, а в возрасте 4—6 мес посткастрационное нарастание уровня ЛГ в плазме происходит медленнее, чем у контрольных животных. Посткастрационное увеличение фолликулостимулирующей активности гипофиза у подопытных самцов почти не отличается

от такового у контрольных животных, но заметно превышает его, если кастрация произведена в препубертатном периоде (25—28 дней).

Следовательно, ранняя андрогенизация самцов изменяет чувствительность гипоталамо-гипофизарного комплекса к тестостерону в системе отрицательной обратной связи. И все же эти изменения не столь выражены, чтобы ими можно было объяснить угнетение стероидогенеза в тестикулах. Более важной причиной является, по-видимому, недостаточная реакция семенников неонатально андрогенизированных самцов на гонадотропные гормоны. Установлено, например, что гомогенаты семенников крыс одно-двухмесячного возраста, получавших 250 мкг ТП на 3-й день после рождения, связывают гораздо меньше меченого ^{125}I хорионического гонадотропина человека, чем в норме (Kolena, 1977).

В серии интересных работ японские авторы показали, что введение новорожденным самцам крыс синтетического ЛГ-РГ или препаратов гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, сыворотка жеребых кобыл, хорионический гонадотропин человека) ускоряет дифференциацию гипоталамических механизмов секреции гонадотропинов по мужскому типу, о чем судили по гистологической картине овариальных трансплантантов (Arai, Serisawa, 1973, 1974; Arai, 1974 и др.). Это действие реализуется через усиление секреции тестикулярных андрогенов. Длительная же стимуляция семенников экзогенными гонадотропинами (по 10 МЕ хориогонадотропина и ФСГ в течение первых двух недель жизни) приводит в последующем к гипогонадизму (Götz et al., 1975). Таким образом, гипергонадотропный гипергонадизм у новорожденных самцов крыс вызывает такие же нарушения репродуктивной системы в зрелости, как и андрогенизация большими дозами тестостерона.

Анализ представленных данных позволяет прийти к заключению о том, что умеренное повышение уровня андрогенов в организме особей мужского пола в критическом периоде ПДМ ускоряет маскулинизацию гипоталамуса, а значительный избыток их тормозит половое развитие и приводит к гипогонадизму в зрелом возрасте. Причинами гипогонадизма являются, с одной стороны, повреждение рецепторов гонадотропных гормонов в тканях семенника, с другой — нарушение тонической секреции гонадотропинов. Последнее, по-видимому, в бóльшей степени зависит от повреждающего влияния избытка андрогенов на нейроэндокринные структуры, в которых осуществляются синтез и секреция гонадолиберина, нежели от нарушения регуляции этих процессов в системе отрицательной обратной связи. В этом убеждают наблюдения Wilson, Tarttelin (1978 a, b), показавших отсутствие различий в реакции уровня ЛГ плазмы крови пренатально андрогенизированных баранов на кастрацию или введение гонадолиберина по сравнению с нормальными животными, несмотря на значительное уменьшение базального уровня ЛГ в крови андрогенизированных животных.

ЭФФЕКТЫ РАННЕЙ ЭСТРОГЕНИЗАЦИИ САМЦОВ

Нет ничего удивительного в том, что продолжительное воздействие избыточных количеств эстрогенов на неполовозрелых самцов крыс (Steinberger, Duckett, 1965) и мышей (Mori, 1967; Ohta, 1977) приводит к недоразвитию семенников и стойкому угнетению сперматогенеза, выражающемуся в дегенеративных изменениях зародышевого эпителия, отсутствии сперматид и сперматозоидов. Выяснилось, однако, что половое развитие самцов можно затормозить единственной инъекцией эстрогена в критическом периоде ПДМ. В этом случае в патогенезе гипогонадизма на первый план выступает повреждение центральной регуляции репродуктивной системы.

Тестикулярная недостаточность и сопутствующие ей аномалии полового развития и поведения как результат кратковременных воздействий эстрогенов в раннем онтогенезе самцов грызунов описаны в ряде работ (Dörner, Hinz, 1971; Harris, Levine, 1962; Kincl et al., 1963; Arai, 1964a; Maqueo, Kincl, 1964; Kincl, Maqueo, 1972; M. Soulairac, A. Soulairac, 1974; Brown-Grant et al., 1975; и др.). Наиболее эффективно введение эстрогенов не позднее 5-го дня постнатального развития. Однократная инъекция гормона после 10—15-го дня жизни уже не дает такого результата.

Повреждающий эффект неонатального введения эстрогенов обнаруживает выраженную зависимость от дозы. Так, после одноразовой инъекции крысе эстрадиола бензоата в дозе 120 мкг на 5-й день жизни или 10 мкг в один из первых дней тормозится созревание эпителия семенных канальцев, наблюдается угнетение сперматогенеза и гипоплазия придаточных половых органов, но гистологическая структура и андрогенная активность интерстициальной ткани тестикул (клеток Лейдига) сохраняется. Увеличение дозы гормона до 250 мкг вызывает еще более тяжелое повреждение сперматогенеза, при этом клетки Лейдига уменьшаются в числе и подвергаются атрофии.

У большинства мышей 3-месячного возраста, получавших в неонатальном периоде 50 мкг эстрадиола дипропионата, обнаружен крипторхизм, уменьшение массы гонад на 26%, семенных пузырьков на 75%, содержания тестостерона в плазме крови на 75%, а семенниках на 50% (Jean-Faucher et al., 1976). Неонатальная обработка крыс большой дозой эстрадиола бензоата тоже вызывает угнетение андрогенопоэза в семенниках, что в зрелом возрасте выражается в уменьшении уровня тестостерона в крови (Brown-Grant et al., 1975), недостаточной активности ферментов стероидогенеза в гонадах, ответственных за утилизацию C_{21}-предшественников и восстановление 17-кетогруппы (Joseph, Kincl., 1974), а также в недоразвитии и снижении секреторной активности придатков семенников (Dhar, Setty, 1976).

Развитие крипторхизма после интенсивной неонатальной эстрогенизации крыс и мышей и недостаточность генеративной и гор-

мональной активности тестикул обусловлены недостаточной секрецией гонадотропных гормонов. Прямое повреждающее влияние эстрогенов на семенники тоже очевидно. В пользу этого свидетельствуют такие факторы, как ослабление или отсутствие реакции половых желез на экзогенные гонадотропины (Dörner, Hinz, 1971), уменьшение в них уровня циклического АМФ и рецепторов гонадотропных гормонов (Kolena et al., 1978), а также типичная для первичного гипогонадизма трансформация гонадотропоцитов гипофиза в так называемые «клетки кастрации» (Dörner, Hinz, 1971; Kincl, Maqueo, 1972; Bugnon et al., 1973; Hinz, Dörner, 1974).

Однако не вызывает сомнения и первичное повреждение продукции гонадотропинов. Оно подтверждается уменьшением числа гонадотропоцитов в гипофизе неонатально эстрогенизированных самцов крыс и результатами радиоиммунологического анализа уровня ФСГ и ЛГ в крови. По наблюдениям Brown-Grant et al. (1975), концентрация ФСГ у эстрогенизированных самцов в ходе полового развития начинает повышаться позже, чем у интактных. Концентрация ЛГ в плазме крови сохраняется нормальной. Посткастрационный рост уровня ЛГ и ФСГ в крови у эстрогенизированных крыс отличается от такового у контрольных: в возрасте 22—29 дней он меньше, а 64—150 дней — больше. Авторы заключают, что задержка полового созревания и уменьшение плодовитости у подопытных животных связаны в основном с нарушением секреции ФСГ.

В отличие от гонадотропного гипогонадизма, развивающегося у самцов крыс вследствие неонатальной обработки стероидными эстрогенами, аналогичное воздействие эстрогенами нестероидной природы может вызывать гипергонадотропный гипогонадизм. Так, например, подкожная инъекция 1 мг стильбэстрола дипропионата в 1-й день после рождения вызывает дегенеративные изменения в тестикулах и другие признаки гипогонадизма на фоне повышенного уровня иммунореактивного ЛГ в крови (Limanowski, 1978).

Таким образом, нарушение центральной регуляции половой системы в раннем онтогенезе особей мужского пола может возникать под влиянием избытка как андрогенов, так и эстрогенов, т. е. гормонов с антагонистической направленностью ряда основных биологических эффектов. В этом нет противоречия, если принять во внимание современные представления о необходимости предварительного превращения андрогенов в эстрогены для реализации их действия на дифференцирующийся нейроэндокринный механизм регуляции секреции гонадотропинов. Складывается впечатление, что неонатальная эстрогенизация в гораздо большей степени, чем андрогенизация, первично повреждает структуру и функцию половых желез и вызывает более тяжелый гипогонадизм.

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА ГЕСТАГЕНОВ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ НА РАЗВИТИЕ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Отдаленные последствия применения гестагенов в критическом периоде ПДМ изучены не так подробно, как последствия применения андрогенов и эстрогенов. Полагают, что прогестерон (возможно, надпочечникового происхождения) необходим для полноценной дифференциации мозга по женскому типу и что в это время он выполняет защитную роль, предотвращая маскулинизацию промежуточного мозга половыми стероидами (Shapiro et al., 1976a).

Одноразовое воздействие прогестерона (0,5 мг на 4-й день после рождения) не нарушает репродуктивную функцию самок крыс (Mayer et al., 1965). Hinz, Dörner (1974), вводя синтетический гестагенный препарат (хлормадинона ацетат) самкам крыс с 1-го по 14-й день жизни по 2 мг в день, не обнаружили в последующем развитии животных отклонений от нормального статуса половой системы. Однако Strecke et al. (1978) сообщили об ускорении полового созревания (раннее открытие влагалища) и пониженной плодовитости у самок, получавших по 0,5—2 мг хлормадинона ацетата в эти же сроки. В аналогичных условиях опыта авторы изучили также отдаленные последствия применения серии других синтетических гестагенов — *д*-норгестрела, STS-557 и норэтистерона ацетата, а также прогестерона. Самки, обработанные прогестероном и другими гестагенами, за исключением хлормадинона ацетата, были бесплодными, с маленькими яичниками. У получавших прогестерон и *д*-норгестрел не наступило открытия влагалища, после введения STS-557 оно произошло на три недели раньше срока. В последнем случае у половины крыс в зрелом возрасте развился персистентный эструс. О развитии у крыс позднего ановуляторного синдрома, характеризующегося отсутствием желтых тел в яичниках в конце 5-го месяца жизни после введения прогестерона в дозе 100 мкг в течение первых 18-ти дней, сообщили Bukowský et al. (1976), подтвердив более ранние наблюдения Takasugi (1954).

Нам представляется необоснованной попытка расценивать описанные нарушения полового развития и овариальной цикличности как результат нарушения нормального хода ПДМ в критическом периоде развития, как это делают Strecke et al. (1978). Они наблюдаются только после длительного, многодневного воздействия стероидов и связаны, по нашему мнению, с присущей гестагенам антигонадотропной активностью, которая и определяет повреждающее действие этих веществ на созревание центральных и периферических звеньев половой системы в препубертатном периоде развития. Не отрицая влияния гестагенов на становление функций развивающегося мозга, мы хотим в то же время подчеркнуть, что оно принципиально отличается от перинатального импринтинга

гипоталамо-гипофизарной системы, осуществляемого андрогенами и эстрогенами.

Эти же рассуждения, по-видимому, справедливы и по отношению к влиянию гестагенов на гипоталамическую дифференциацию секреции гонадотропинов у самцов крыс. Длительное введение прогестерона и ряда синтетических гестагенов по схемам, описанным выше, приводит к задержке полового созревания, атрофии гонад, семенных пузырьков, вентральной простаты и бесплодию (Hinz, Dörner, 1974; Strecke et al., 1978). Однократное же введение прогестерона и хлормадинона ацетата на 5-й день после рождения не оказывает такого влияния (Kincl et al., 1965).

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ В КРИТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ПДМ

Как отмечалось в главе 1, опыты с подсадкой яичников взрослым самцам крыс, кастрированных в первые дни после рождения, со всей очевидностью продемонстрировали необходимость присутствия тестикулярной ткани для формирования ациклической секреции гонадотропных гормонов у особей мужского пола. В то же время они не решали вопроса о том, какой именно продукт инкреторной деятельности гонад индуцирует ПДМ по мужскому типу. Согласно результатам многочисленных исследований эффектов пре- и неонатальной андрогенизации самок и кастрированных самцов различных представителей млекопитающих таким индуктором ПДМ, вероятнее всего, является тестостерон.

Наиболее убедительным доказательством этого могло бы стать обнаружение способности половозрелых самцов к циклическому выделению гонадотропинов после выключения биологического действия эндрогенного тестостерона в течение того сравнительно небольшого отрезка времени, когда осуществляется процесс гормонозависимой ПДМ. Такую возможность представляет использование антисыворотки к тестостерону для нейтрализации гормона в крови и тканях, а также применение антиандрогенов — конкурентных антагонистов тестостерона, блокирующих рецепторы андрогенов в органах-мишенях, в том числе гипофизе и мозге.

Gupta (1978) изучил состояние репродуктивной системы у крыс-самцов 3-месячного возраста, которым на 3-й или 5-й день постнатальной жизни внутримышечно вводили по 0,1 мл антитестостероновой сыворотки, полученной иммунизацией кроликов конъюгатом тестостерона с бычьим сывороточным альбумином. Введение антисыворотки на 5-й день сочетали с предшествующим введением ее беременным крысам на 16-й день беременности. Одна из групп животных была обработана антисывороткой только на 15-й день беременности. Все самцы оказались неспособными к осеменению самок, хотя и спаривались с ними. У всех подопытных животных уровень тестостерона в плазме крови уменьшался вдвое, уровни ЛГ и ФСГ возрастали приблизительно в такой же степени

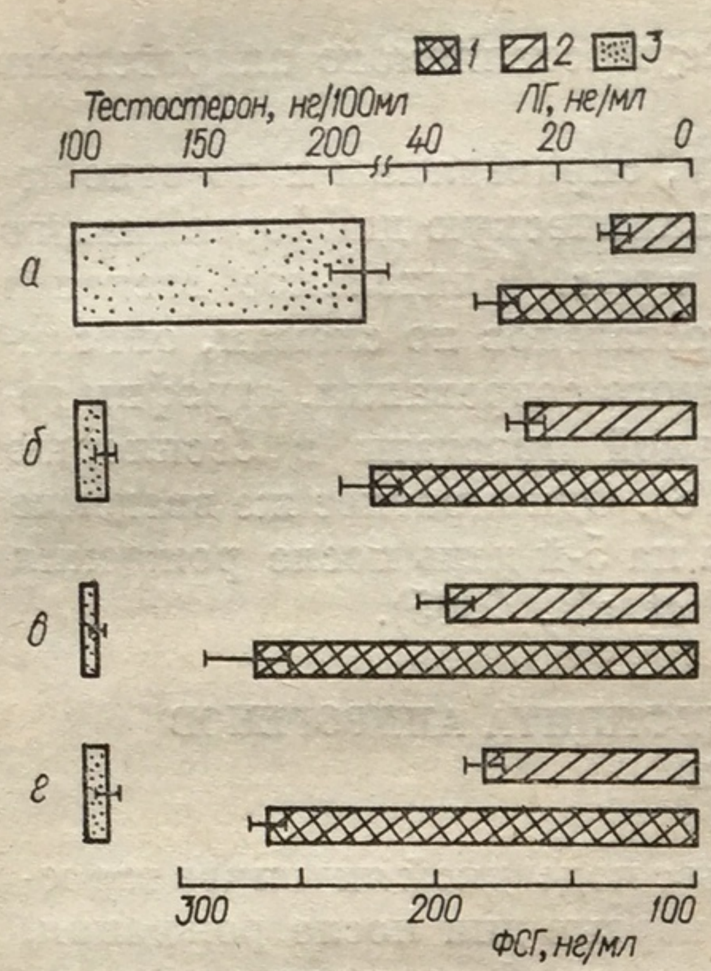


Рис. 21. Изменения концентрации тестостерона и гонадотропных гормонов в плазме крови взрослых самцов крыс, обработанных антисывороткой к тестостерону в период внутриутробного и раннего постнатального развития (по Gupta, 1978):

1 — ФСГ, *2* — ЛГ, *3* — тестостерон; *а* — контроль, *б* — введение антисыворотки на 15-й день беременности, *в* — то же на 3-й день после рождения, *г* — то же на 16-й день беременности и на 5-й день после рождения.

(рис. 21). Причем изменения гормонального баланса более всего были выражены у самцов, получавших одну инъекцию антисыворотки на 3-й день жизни.

Таким образом, несмотря на сохранение инверсивных взаимоотношений между концентрациями тестостерона и гонадотропинов, базальная секреция этих гормонов в результате кратковременной нейтрализации циркулирующего тестостерона антителами в критическом периоде ПДМ оказалась впоследствии стабильно нарушенной, как это бывает и после неонатальной кастрации.

Не менее важны и интересны данные о способности антиандрогенных веществ — ципротерона и его ацетата — предотвращать у новорожденных самцов крыс маскулинизацию гипоталамического контроля секреции гонадотропинов эндогенными половыми стероидами.

Tuochimaa, Niemi (1972) инъецировали новорожденным самцам крыс с 1-го по 14-й день жизни ежедневно по 2 мг ципротерона. В возрасте 40 дней им имплантировали под кожу яичники неполовозрелых крыс, а в возрасте 4,5 мес имплантаты удаляли и подвергали гистологическому изучению. Обработка антиандрогеном не влияла на параметры соматического развития животных и массу семенников. Активность стероид -Δ^5 -3β-ол-дегидрогеназы в клетках Лейдига заметно возрастала, указывая на усиленную секрецию ЛГ, что согласуется с результатами описанных экспериментов с введением антитестостероновой сыворотки. Яичниковая ткань, имплантированная контрольным самцам, была поликистозно изменена и не содержала желтых тел. В то же время в 37% имплантатов у самцов, обработанных ципротероном, обнаружены желтые тела, что, несомненно, свидетельствовало о сохранении циклического типа гипоталамической регуляции секреции гонадотропных гормонов. Феминизация мозга сопровождалась уменьшением связывания меченого тритием тестостерона, особенно в ростральной срединной части гипоталамуса. По сравнению с животными, кастрированными в зрелом возрасте, феминизированные ципротероном самцы проявили значительно меньшую способность

превращать тестостерон в 5α-дигидротестостерон в гипоталамусе и коре головного мозга.

Исходя из того, что влияние неонатального введения ципротерона, блокирующего рецепторы андрогенов, весьма сходно с последствиями ранней кастрации самцов, авторы заключили, что оно обусловлено не прямым повреждающим действием этого вещества на гипоталамо-гипофизарную систему развивающихся животных, а отсутствием адекватных андрогенных влияний в критическом периоде ПДМ. С таким выводом согласуются наблюдения о способности единственной инъекции тестостерона, произведенной сразу после кастрации на 2-й день жизни крысы-самца, предотвращать вызываемое неонатальной кастрацией уменьшение захвата меченого тестостерона тканями гипоталамуса и гипофиза (Dixit, Niemi, 1974a).

Интересный методический прием для изучения роли андрогенов в ПДМ у самцов крыс применили Neumann, Elger (1966). Посредством введения ципротерона ацетата во второй половине беременности и в течение первых трех недель жизни родившихся крыс авторы феминизировали генитальный тракт самцов и вызывали у них развитие влагалища. В возрасте 3 мес животных кастрировали и пересаживали им под капсулу почки или подкожно яичники инфантильных крыс, после чего проводили систематическое изучение цитологической картины вагинальных мазков генетических самцов. Оказалось, что эпителий слизистой влагалища у обработанных антиандрогеном генетических самцов претерпевает циклические изменения, авторы отчетливо различали фазы эструса, метаэструса и диэструса. У некоторых животных отмечены затяжные фазы эструса, примерно у трети феминизированных — постоянное ороговение слизистой. Эти результаты убедительно свидетельствуют о нарушении андрогензависимой ПДМ, выражающейся в сохранении у генетических самцов феминного типа регуляции секреции гонадотропинов. Способность к осуществлению циклической секреции ЛГ у животных, получавших в раннем онтогенезе ципротерона ацетат, обнаруживается и при гистологическом исследовании овариальных трансплантатов: в них содержатся желтые тела.

Дефицит андрогенов в критическом периоде ПДМ у самцов не только способствует сохранению циклического нервного механизма секреции гонадотропинов, но и нарушает функционирование тонического центра гипоталамуса. У неонатально кастрированных крыс в зрелом возрасте резко уменьшается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к тормозному действию циркулирующего тестостерона в цепи отрицательной обратной связи. Имплантация силастиковых капсул с тестостероном не снижает у них уровень ЛГ в крови, повышенный вследствие кастрации. Достаточно, однако, одной инъекции 1,25 мг ТП непосредственно после кастрации в 1-й день жизни, чтобы предотвратить это нарушение и сохранить почти нормальный ингибиторный эффект имплантированного тестостерона (Beraud, Audrin, 1978).

Среди других отдаленных последствий дефицита андрогенов в критическом периоде ПДМ можно упомянуть об уменьшении содержания норадреналина в семенных пузырьках (Broberg et al., 1974) и индуцируемого ТП включения ^{3}H-лейцина в белки предстательной железы (Dixit, Niemi, 1974b) у взрослых, неонатально кастрированных крыс. Однократное введение 2,5 мг ТП сразу после кастрации значительно увеличивало стимулирующее влияние экзогенного ТП на массу придаточных половых органов и синтез белка в них у взрослых животных.

Приведенные в настоящей главе данные свидетельствуют о том, что даже кратковременное изменение физиологического уровня половых гормонов в раннем онтогенезе самцов и самок млекопитающих может изменить нормальный ход полового развития и дифференциации нейроэндокринных центров, ответственных за регуляцию тонической и циклической секреции гонадотропинов у взрослых животных.

Глава 3

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ПОЛОВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ГОНАДОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА

ГИПОТАЛАМУС КАК ОБЪЕКТ РАННЕЙ СТЕРОИДНОЙ ДЕТЕРМИНАЦИИ СЕКРЕЦИИ ГОНАДОТРОПИНОВ

За время, прошедшее с момента открытия ранней стероидной регуляции половой специфики секреции гонадотропных гормонов, накопилось много фактов, которые со всей очевидностью свидетельствуют о ведущей роли центральной нервной системы в этом процессе. Гипофизы нормальных самок, самцов и неонатально андрогенизированных самок крыс с ановуляторной стерильностью в одинаковой мере способны обеспечивать нормальный эстральный цикл (Harris, Jacobsohn, 1952; Segal, Johnson, 1959). Функциональная компетенция гипофиза андрогенстерильных крыс подтверждается его способностью к выделению овуляторной квоты гонадотропных гормонов при достаточной стимуляции гипоталамическим рилизинг-фактором. Вначале это было установлено по индукции овуляции и лютеинизации яичников внутривенным или внутригипофизарным введением экстрактов гипоталамуса (Arai, 1963; Johnson, 1963; Burin et al., 1963). В последующем использование синтетического ЛГ-РГ и точных радиоиммунологических методов определения гонадотропных гормонов в гипофизе и плазме крови позволило дать количественную оценку реактивности гипофиза.

По данным Ying (1973), подкожное введение 3 мкг ЛГ-РГ вызывает у взрослых андрогенстерильных самок крыс овуляцию. Меньшие дозы рилизинг-гормона не всегда эффективны в этом отношении. Так, после внутривенной инфузии 250 нг синтетического ЛГ-РГ крысам с персистентным эструсом, получавшим на 5-й день жизни 1,25 мг ТП или 5 мкг эстрадиола бензоата, Barraclough, Turgeon (1974) не смогли обнаружить овуляции. Однако согласно наблюдениям Uilenbroek, Gribbling-Hegge (1977), процент овулировавших крыс одинаков в группах интактных животных в стадии проэструса и самок, андрогенизированных в 5-дневном возрасте, при введении аналогичных количеств ЛГ-РГ.

Изучая зависимость реакции гипофиза от дозы рилизинг-гормона, Mennin et al. (1974) пришли к выводу, что в пределах 1—500 нг на 100 г массы тела внутривенное введение ЛГ-РГ вызывает одинаковый по величине подъем уровня ЛГ в плазме крови

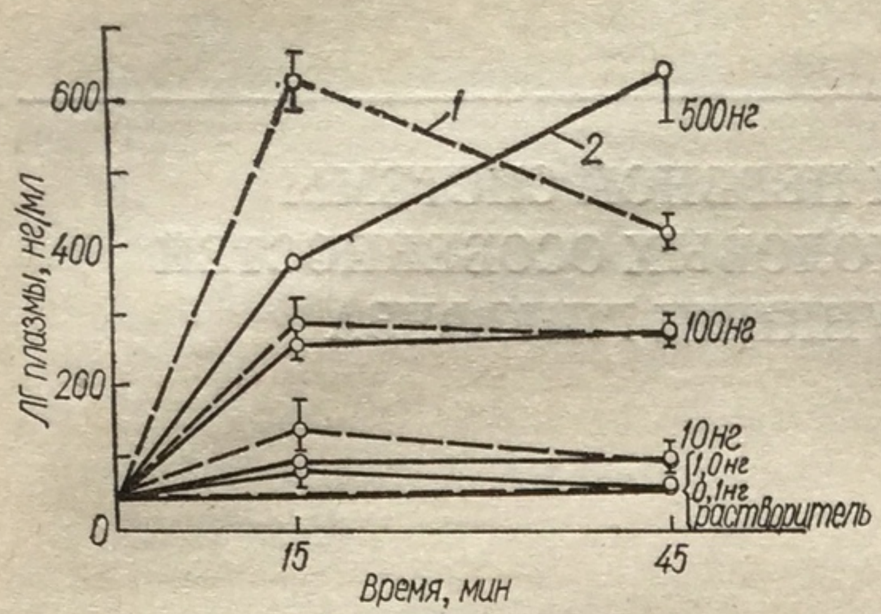


Рис. 22. Изменения уровня ЛГ плазмы крови у наркотизированных пентобарбиталом нормальных самок крыс в проэструсе (*1*) и андрогенстерильных крыс (*2*) после внутривенной инъекции синтетического ЛГ-РГ (по Mennin et al., 1974).

наркотизированных пентобарбиталом нормальных крыс в проэструсе и самок, андрогенизированных введением 10 мкг на 2—3-й день жизни (рис. 22). Правда, максимальное значение этого подъема у последних достигается позже — на 45-й минуте после инъекции ЛГ-РГ против 15 мин в контроле, причем в это время уменьшается концентрация ЛГ в гипофизе.

Запаздывание индуцируемого ЛГ-РГ подъема содержания ЛГ в крови у крыс с ановуляторным синдромом заставляет с осторожностью подходить к сообщениям об уменьшении величины этой реакции по сравнению с нормой в тех случаях, когда забор крови для анализа ЛГ производили в одной временной точке. К такого рода работам относится публикация Barraclough, Turgeon (1974), в которой сообщается об ослабленной реакции гипофизов неонатально андрогенизированных или эстрогенизированных крыс с персистентным эструсом на внутривенную инъекцию 250 нг ЛГ-РГ с последующим через 30 мин измерением уровня ЛГ плазмы крови в условиях нембуталового наркоза, блокирующего спонтанную овуляцию у контрольных животных. Под влиянием ЛГ-РГ концентрация ЛГ в плазме контрольных самок в стадии проэструса повышалась до 145 нг/мл (у самцов — до 38 нг/мл), а у самок с ановуляторным синдромом — до 85 нг/мл. Авторы подчеркивают, что последняя цифра вдвое выше той, которая необходима для преодоления овуляторного порога (44 нг/мл). Отсутствие овуляции у подопытных самок (см. выше) они объясняют понижением чувствительности поликистозных яичников к гонадотропинам.

Половые различия в реакции гипофиза на ЛГ-РГ зависят прежде всего от соотношения андрогенов и эстрогенов в организме. Кастрация самцов и самок с последующим заместительным введением ТП или эстрадиола бензоата устраняет эти различия. Однако, по наблюдениям авторов, аналогичные манипуляции на андрогенстерильных крысах устраняют их лишь частично, что указывает на независимое от уровня половых гормонов уменьшение чувствительности гипофиза к ЛГ-РГ.

Имеются и другие сообщения об уменьшении реакции гипофиза на ЛГ-РГ у неонатально андрогенизированных самок крыс, хотя и не столь выраженном, чтобы не вызвать овуляции (Fink, Henderson 1977; Uilenbroek, Gribbling-Hegge, 1977). Следовательно, они не противоречат тезису о достаточной функциональной компетен-

ции гипофизарного звена репродуктивной системы при ановуляторном синдроме, обусловленном воздействием половых стероидов в раннем онтогенезе.

Этот тезис стал исходным пунктом в поисках локусов андрогензависимой половой дифференциации секреции гонадотропных гормонов в вышележащих отделах системы размножения, прежде всего в гипоталамусе и функционально связанных с ним прилегающих структурах мозга. Естественно предположить, что локусы ПДМ у самцов совпадают с нейроэндокринными центрами, ответственными за регуляцию половой цикличности у самок, и в частности процесса овуляции.

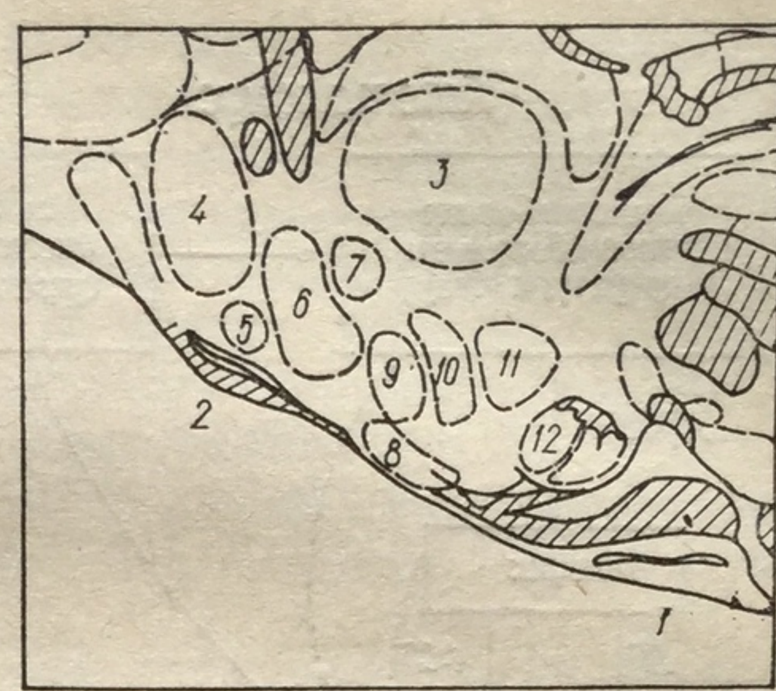


Рис. 23. Сагиттальный срез гипоталамуса крысы. Топография структур, имеющих отношение к регуляции секреции гонадотропных гормонов:

1 — гипофиз, *2* — перекрест зрительных нервов, *3* — таламус, *4* — преоптическая область, *5* — супрахиазматическое ядро, *6* — передняя гипоталамическая область, *7* — паравентрикулярное ядро, *8* — аркуатное ядро, *9* — вентромедиальное ядро, *10* — дорсомедиальное ядро, *11* — заднее гипоталамическое ядро, *12* — мамиллярные ядра.

Эта мысль была впервые четко сформулирована Barraclough, Gorski (1961). Для объяснения ПДМ они привлекли теорию двойного гипоталамического контроля овуляции, постулирующую наличие в гипоталамусе двух центров регуляции секреции гонадотропинов — тонического и циклического.

Как указывалось в главе 1, тонический центр представлен аркуатным и вентромедиальным ядрами медиально-базального гипоталамуса, циклический локализован в преоптической области промежуточного мозга и передней части гипоталамуса, а точнее, в супрахиазматическом ядре (рис. 23). Тонический центр осуществляет отрицательную обратную связь между половыми стероидами и гонадотропинами. Он обеспечивает у самок нормальный рост фолликулов и секрецию эстрогенов, но без дополнительных влияний, исходящих из вышележащих отделов мозга, не способен вызвать овуляцию. Последняя осуществляется вследствие включения в регуляторный механизм преоптико-переднегипоталамического циклического центра контроля секреции ЛГ. Здесь, как и в медиально-базальном гипоталамусе, обнаружены эстрогенчувствительные нейроны. Как выяснилось в последние годы, полноценное функционирование циклического триггерного механизма обеспечивается также системами нейронов, сконцентрированных в миндалевидных ядрах, септуме, гипокампе и ретикулярной формации среднего мозга.

У самцов аркуатно-вентромедиальный комплекс регулирует тоническую секрецию ЛГ, а циклический центр не функционирует. Что касается секреции ФСГ, то у животных обоего пола она регу-

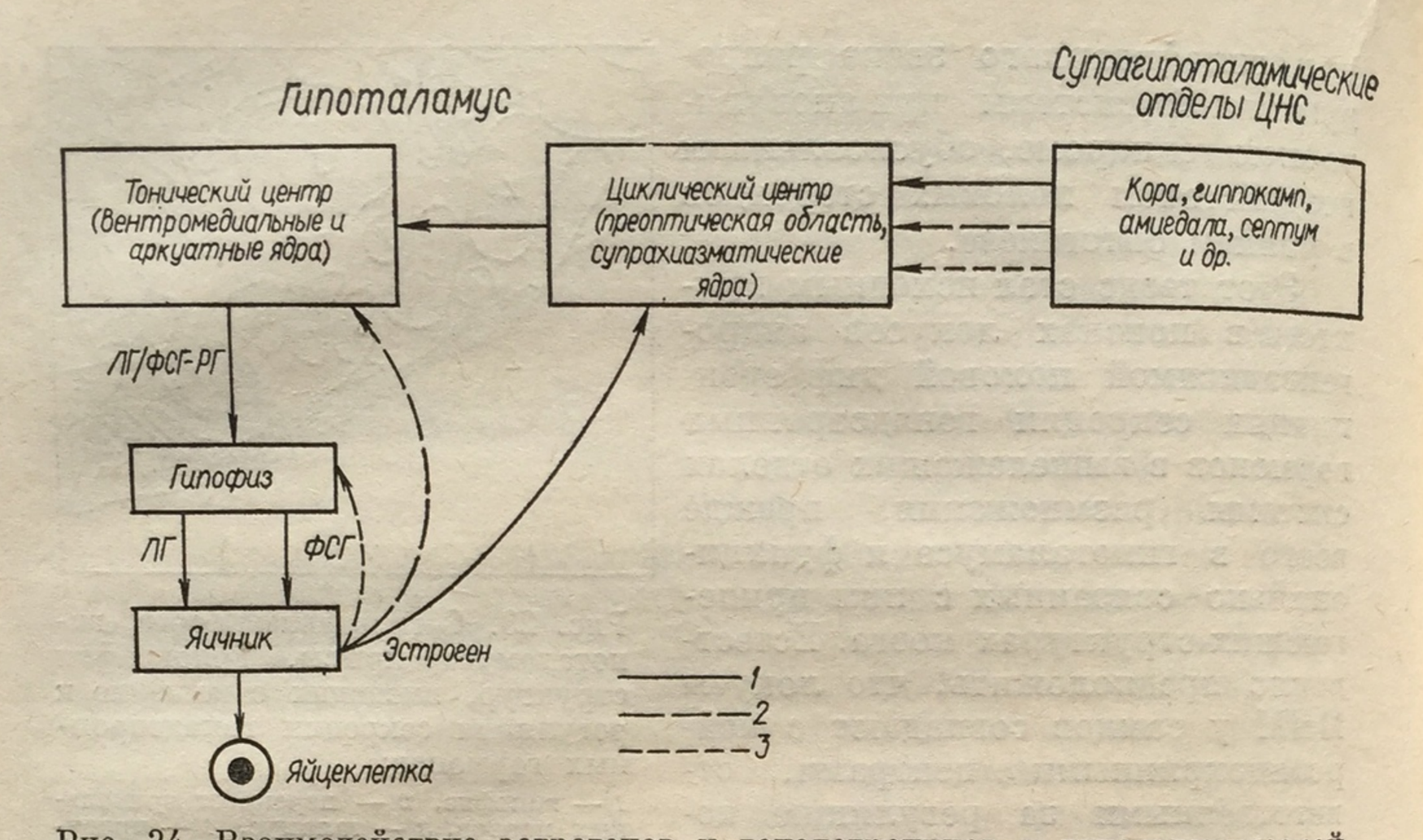


Рис. 24. Взаимодействие эстрогенов и гонадотропинов в гипоталамической регуляции овуляции:
1 — стимуляция, *2* — торможение, *3* — модуляция.

лируется нейрогуморальными стимулами, исходящими из преоптико-переднегипоталамической области.

Взаимодействие гонадотропинов и эстрогенов в гипоталамической регуляции овуляции в упрощенном виде представлено на рис. 24. Многочисленные исследования последнего десятилетия подтверждают ведущую роль преоптико-переднегипоталамической области, и особенно супрахиазматических ядер гипоталамуса, в регуляции овуляции у крыс (Бабичев, 1971а, б; Баранов и др., 1972а; Flerko, 1974; Advis, Ramirez, 1977; Brown-Grant, Raisman, 1977; Kawakami, Visessuvan, 1977; Goodman, 1978; и др.). Вместе с тем в некоторых работах обращается внимание на то, что и вентромедиально-аркуатный комплекс имеет определенное значение в обеспечении преовуляторного выброса ЛГ (Kalra, McCann, 1975; Бабичев, Игнатков, 1978).

Согласно Barraclougb, Gorski (1961), сущность ПДМ у самцов и блокады овуляции у некоторых андрогенизированных самок состоит в угнетении функциональной активности переднегипоталамического циклического центра регуляции секреции гонадотропинов. Район повреждения не ограничивается передним гипоталамусом, но распространяется, с одной стороны, на медиально-базальную область гипоталамуса, а с другой — на внегипоталамические образования мозга, имеющие непосредственное отношение к регуляции циклической секреции гонадотропных гормонов. Рассмотрим факты, подтверждающие справедливость главного постулата ПДМ.

Одно из важных доказательств — близкое сходство морфологических и функциональных проявлений андрогенной стерильности

с теми, которые наблюдаются у самок после стереотаксического разрушения определенных зон гипоталамуса. Обширные электролитические повреждения супрахиазматических ядер и медиальной преоптической области у неполовозрелых крыс приводит к преждевременному открытию влагалища (реже — к задержке), т. е. влияют на сроки полового созревания. У многих животных со дня открытия влагалища обнаруживают постоянную течку, поликистозные изменения яичников с отсутствием желтых тел. Такой же результат дает нанесение повреждений в зрелом возрасте (Донован, Ван дер Верф тен Бош, 1974; Brown-Grant, Raisman, 1977; Hayashi, Kawano, 1977).

Ановуляторный синдром со всеми признаками, характерными для андрогенной стерильности, развивается и после широкой фронтальной перерезки нервных проводников между преоптической зоной и медиально-базальным гипоталамусом. В результате достигаемой с помощью ножа Халаса полной хирургической деафферентации гипофизотропной области гипоталамуса от преоптической зоны у самок крыс возникает устойчивый вагинальный эструс, исчезают спонтанная овуляция, циклическое выделение гонадотропинов, нарушаются количественные взаимоотношения между ЛГ и эстрогенами (Halacz et al., 1968; Бабичев, 1971б, 1973). Потеря спонтанного биоритма выделения гонадотропинов и, как следствие этого, развитие персистентного эструса и ановуляторного бесплодия имеют место и при нарушении светового режима — в условиях длительного освещения (Лазарев, 1976).

Убедительным свидетельством в пользу важнейшей роли центральной нервной системы в андрогензависимой дифференциации секреции гонадотропных гормонов служат результаты опытов с использованием нейротропных средств, в частности центральных депрессантов, транквилизаторов и других препаратов. У самцов крыс, морских свинок, кроликов воздействие резерпином в критическом периоде дезорганизует нормальный ход ПДМ и сохраняет способность к циклической секреции гонадотропных гормонов (Takewaki, 1962a; Kawashima, 1964; Борисова, 1970). Введением резерпина одновременно с ТП новорожденным самкам крыс можно в ряде случаев предотвратить развитие у них ановуляторного синдрома (Kikuyama, 1961; Демкив, 1975; Носенко, 1975; Резников, 1975).

Arai, Gorski (1968) в опытах на неонатально андрогенизированных самках крыс изучили защитное действие нескольких нейротропных средств: резерпина, хлорпромазина, пентобарбитала и фенобарбитала. Животные получали их одновременно с 30 мкг ТП на 5-й день после рождения в дозах соответственно 10, 500, 600 и 500 мкг. К 60-му дню жизни резерпин и хлорпромазин уменьшали частоту возникновения ановуляторной стерильности и персистентного эструса с 88 до 38 и 42%. Особенно эффективными в этом смысле оказались барбитураты: в группе крыс, получавших пентобарбитал, половая цикличность отсутствовала только у 27%

животных, а среди получавших фенобарбитал — у 23%. К 4-месячному возрасту число самок с персистентным эструсом увеличивалось.

Механизм, посредством которого указанные препараты препятствуют маскулинизации андрогенами центров, регулирующих циклическую секрецию гонадотропных гормонов, не ясен. Наиболее вероятно, что это защитное действие реализуется в центральной нервной системе. Во всяком случае оно не может быть связано с изменением метаболизма ТП в печени, поскольку, с одной стороны, печень новорожденных крыс очень слабо метаболизирует андрогены, а с другой — одноразовое введение барбитуратов не влияет на метаболизм стероидов в печени. Кроме того, их защитное действие у неонатально андрогенизированных крыс снимается метразолом — стимулятором центральной нервной системы.

Обратимся к результатам электрофизиологических исследований. Исходя из предположения о том, что сущность перестройки под влиянием андрогенов гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов по мужскому типу в раннем онтогенезе состоит в десенсибилизации эстрогенчувствительных нейронов преоптико-переднегипоталамической области, ведущей к потере нормального функционирования положительной обратной связи (Petrusz, Flerko, 1965; Gorski, 1967), Бабичев детально исследовал топографию и характеристики импульсной активности гормональночувствительных нейронов в гипоталамусе нормальных и кастрированных в первые дни после рождения самцов, нормальных и неонатально андрогенизированных самок крыс (Бабичев, 1971а, 1972, 1973; Бабичев, Озоль, 1973; Бабичев и др., 1974).

Анализ ответов одиночных нейронов на введение половых стероидов показал, что у самок эти клетки сосредоточены в преоптической области и в области аркуатных ядер. Это соответствует локализации двух уровней регуляции гонадотропной активности гипофиза — тоническому и циклическому механизмам. У самцов нейроны преоптической области не реагируют на введение эстрадиола и тестостерона, активизация импульсной активности отмечается лишь в аркуатной зоне, которая у них играет ведущую роль в регуляции секреции ЛГ.

У взрослых самок крыс чувствительность нейронов аркуатной области к эстрадиолу выше, чем преоптической. Для активации первых на всех стадиях цикла, за исключением проэструса, животному достаточно ввести 1 мкг эстрадиола, в то время как преоптическая область реагирует на дозу 2—3 мкг. Благодаря разному порогу чувствительности триггерный механизм преоптической области включается лишь после достижения достаточно высокого (критического) уровня эстрогенов в крови. Андрогенизация самок одноразовым введением ТП в первые 5 сут после рождения снижает у взрослых животных чувствительность нейронов аркуатной области к эстрадиолу до уровня таковой в преоптической области. Вследствие этого у них происходит дезинтеграция регуляторных

механизмов овуляторного цикла и возникает персистентный эструс. Введение ТП на 6—8-й день уже не оказывает такого влияния.

С помощью микроэлектродной техники исследования нейронов удалось показать, что потеря двойного гипоталамического контроля гонадотропной функции гипофиза у самцов происходит в первые пять дней постнатальной жизни. Кастрация, произведенная в это время, сохраняет в зрелом возрасте чувствительность преоптических нейронов к эстрадиолу и тестостерону, что свойственно интактным самкам. У взрослых, неонатально кастрированных самцов введение 0,5—3 мкг эстрадиола активирует 69—94% нейронов преоптической области и 65—94% нейронов зоны аркуатных ядер. Кастрация, произведенная на 6-е сутки или позднее, не препятствует ответным реакциям аркуатной области (75—94%), но нейроны преоптической области обнаруживают полную ареактивность.

Таким образом, В. Н. Бабичевым получены прямые доказательства десенсибилизирующего влияния эндогенных и экзогенных андрогенов на нейроны циклического центра регуляции секреции гонадотропинов в критическом периоде ПДМ. Интересно, что у новорожденных самцов и самок крыс чувствительность нейронов преоптической области к половым стероидам выше, чем аркуатной, в то время как у взрослых она ниже или такая же, как в аркуатной области. Автор полагает, что именно это является ответом на вопрос, почему процессу десенсибилизации подвергаются нейроны только или преимущественно преоптической области.

Рефрактерность нервных структур, ответственных за регуляцию секреции гонадотропинов у андрогенстерильных самок крыс, не является абсолютной. Как показали Barraclough, Gorski (1961), раздражение аркуатно-вентромедиального ядерного комплекса у взрослых крыс, получавших 1,25 мг ТП на 5-й день жизни, вызывает овуляцию при условии предварительного введения прогестерона, который устраняет состояние непрерывной течки. При уменьшении дозы ТП до 10 мкг этого эффекта можно достичь и без предварительного введения прогестерона, в то время как идентичное по силе раздражение преоптико-супрахиазмальной области не дает такого результата. Если же предварительно ввести прогестерон, то электростимуляция преодолевает рефрактерность этой области и вызывает овуляцию, чего не наблюдается у самок после неонатального введения 1,25 мг ТП. Следовательно, разные дозы андрогена повреждают гипоталамус и преоптические структуры на разных функциональных уровнях.

Продолжая это направление исследований, В. Г. Баранов и соавт. (1972в) изучили влияние длительного введения прогестерона андрогенстерильным крысам на систему гипоталамус — гипофиз — яичники. Они обнаружили восстановление эстральных циклов и появление овуляций у значительного числа подопытных животных. По-видимому, прогестерон повышает возбудимость центральных звеньев регуляции половой цикличности. В пользу данного

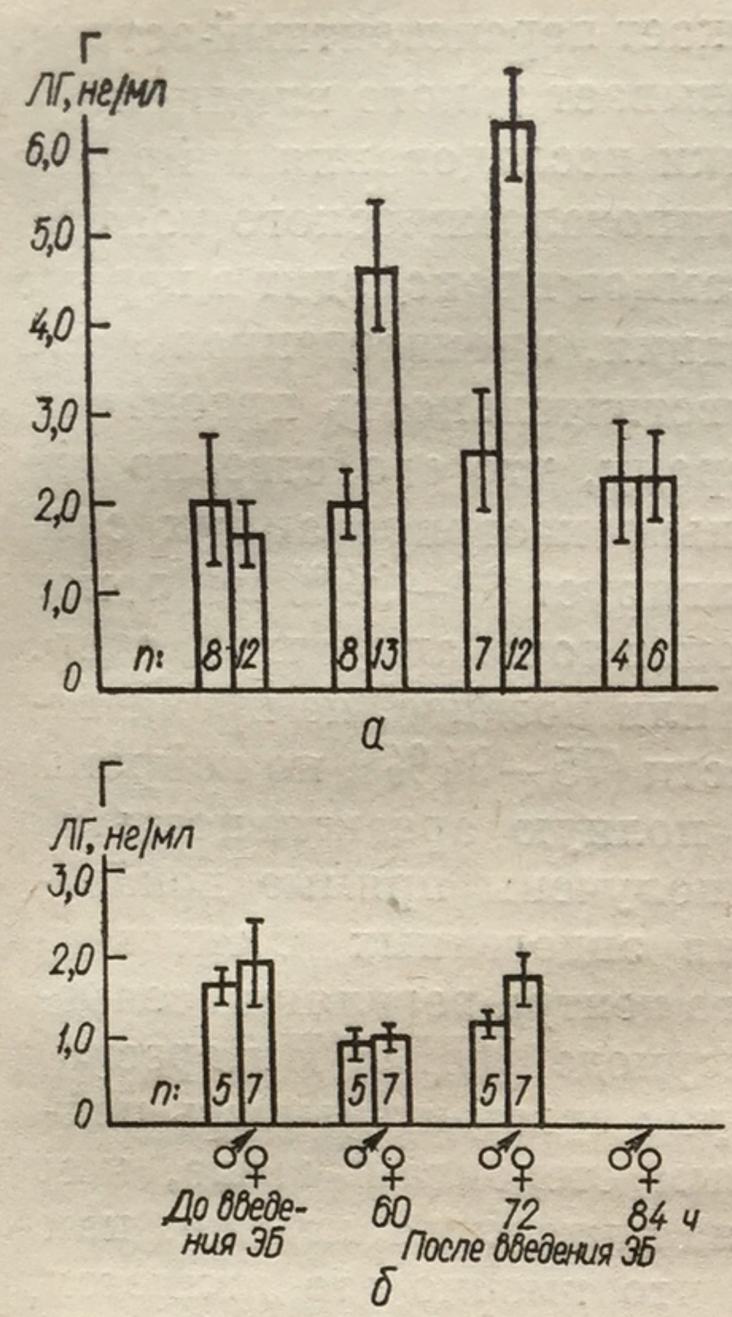


Рис. 25. Содержание ЛГ в плазме крови интактных (*а*) и пренатально андрогенизированных (*б*) самцов (♂) и самок (♀) миниатюрных свиней после одноразового введения эстрадиола бензоата (ЭБ) в дозе 600 мкг/кг массы тела в возрасте 14 дней (Elsaesser et al., 1978).

предположения свидетельствуют и более поздние наблюдения (Chappel, Barraclough, 1976).

Важным аргументом, доказывающим центральный генез ановуляторной стерильности у неонатально андрогенизированных самок крыс, является способность физиологически активных веществ и фармакологических средств, которые стимулируют синтез и секрецию гонадолиберина, восстанавливать овуляторные циклы. К такого рода веществам относится антиэстрогенный препарат кломифен (Баранов и др., 1977). В этом же аспекте следует рассматривать и данные о появлении овуляции у андрогенстерильных крыс после введения норадреналина в третий желудочек мозга (Флерко, 1974).

Несмотря на то, что источником концепции двойного гипоталамического контроля полового цикла и представлений о локализации соответствующих нервных структур являются главным образом результаты исследований на крысах, они, по всей вероятности, справедливы и в отношении организации этой функциональной системы у других животных, например у овец и свиней. Достаточно отметить, что у них, как и у крыс, разрушение медиально-базальной части переднего гипоталамуса ликвидирует спонтанную овуляцию и приводит к ановуляторной стерильности (Döcke, Busch, 1974). Если согласиться с тем, что у овец и свиней, как и у крыс, позитивное действие эстрогенов на овуляторный выброс гонадотропинов замыкается в гипоталамусе, то представляет интерес охарактеризовать у них этот механизм по количественному ответу гонадотропинов плазмы крови на введение большой дозы эстрогена (некоторые сведения по данному вопросу уже рассматривались в главах 1 и 2).

Неонатально андрогенизированные самки и кастрированные в зрелом возрасте самцы крыс не реагируют на введение эстрогена увеличением концентрации ЛГ в плазме крови (Neill, 1972; Puig-Duran, McKinnon, 1976; Harlan, Gorski, 1977). У самок этот эффект не зависит от присутствия овариальных гормонов, поскольку он наблюдается и после удаления яичников как на фоне заместительной эстрогенотерапии (Dörner et al., 1975a,

см. рис. 10), так и без нее (Mennin, Gorski, 1975).

Угнетение эстрогенчувствительной триггерной системы регуляции секреции ЛГ у свиней возникает в результате раннего воздействия андрогена в первой половине внутриутробного развития (Elsaesser et al., 1978, 1979). Повреждение механизма положительной обратной связи удается обнаружить задолго до пубертации. Нормальные самки миниатюрных свиней 2-недельного возраста отчетливо реагируют на инъекцию эстрадиола бензоата (600 мкг/кг массы тела) подъемом уровня ЛГ в плазме крови, который достигает максимума через 72 ч после инъекции. У интактных и кастрированных самцов того же возраста эстрадиола бензоат не влияет на секрецию ЛГ. Описанная картина совершенно меняется, если на 40-й день внутриутробного развития плодам через стенку матки инъецировать ТП и тестостерона энантат в количестве, эквивалентном 20 мг тестостерона на плод. В этом случае спустя две недели после рождения стимулирующее действие эстрадиола бензоата на секрецию ЛГ у самок отсутствует и каких-либо различий по сравнению с самцами не удается обнаружить (рис. 25). Следствием введения беременным свиноматкам ТП в виде трех внутримышечных инъекций по 5 мг/кг массы тела с 2-дневными интервалами, начиная с 30, 50 или 70-го дня беременности, было достоверное ослабление реакции на эстроген в 160-дневном возрасте у потомства женского пола. Уровень ЛГ в плазме крови у пренатально андрогенизированных свиней через 60 часов после введения эстрадиола бензоата в дозе 60 мкг/кг (период максимальной реакции) был примерно вдвое меньше, чем у контрольных самок. Весьма впечатляющие данные о подавлении циклического механизма секреции гонадотропинов у пренатально андрогенизированных овец представили Short (1974), Clarke et al. (1976, 1977) и другие авторы. Нормальные половозрелые овцы реагируют на введение большой дозы эстрогена подъемом уровня ЛГ плазмы в несколько десятков раз, что указывает на чрезвычайно высокую чувствительность и реактивность нейронов циклического центра мозга, запускающих преовуляторный выброс гонадотропинов. У взрослых овец, развитие которых с 20, 40 или 60-го дня беременности протекало в условиях ненормально высокого уровня андрогена (имплантации под кожу беременных 1 г тестостерона), отсутствуют малейшие признаки позитивной реакции на эстроген (рис. 26).

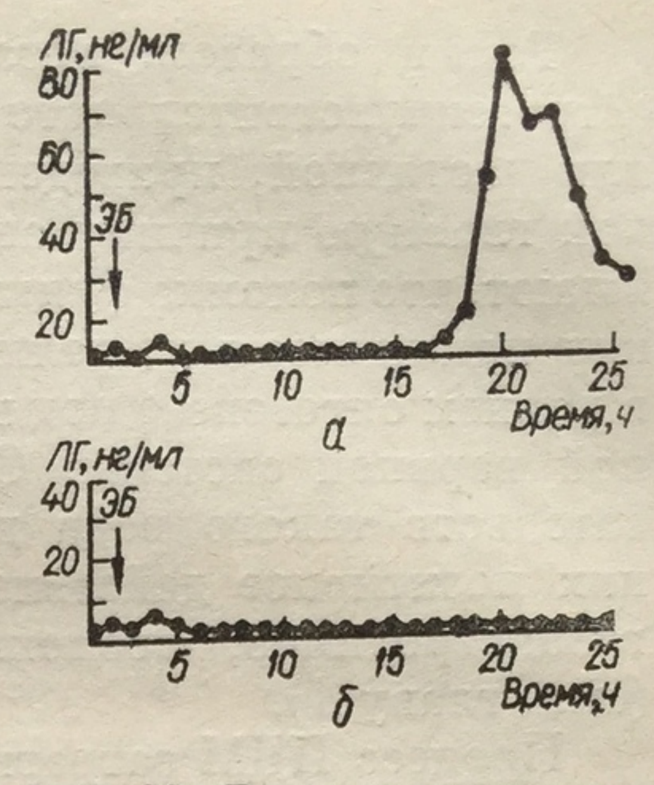


Рис. 26. Влияние одноразового введения 50 мкг эстрадиола бензоата (ЭБ) на содержание ЛГ в плазме крови взрослых овец в норме (*а*) и после пренатальной андрогенизации с 60-го дня беременности (*б*) (по Short, 1974).

Таким образом, независимо от того, является реактивность эстрогенчувствительного механизма контроля овуляции полной или частичной, приведенные факты характеризуют этот феномен как главную причину андрогенной стерильности. Они подтверждают, что поломка функциональной системы, регулирующей половую цикличность у зрелых особей женского пола, может возникать в раннем онтогенезе под влиянием андрогенов на уровне центральной нервной системы. Следует оговориться, что значение доказательств такого рода для приматов сомнительно, поскольку у них позитивное действие эстрогенов на преовуляторный выброс гонадотропинов, возможно, реализуется на уровне гипофиза (см. главу 1).

Процесс ПДМ затрагивает и формирование механизма тонической секреции гонадотропных гормонов, функционирующего по принципу отрицательной обратной связи между половыми стероидами и гонадотропинами. Общепризнанным местом замыкания этого вида обратной связи в репродуктивной системе является гипофизотропная область, а точнее, аркуатные и вентромедиальные ядра медиально-базального гипоталамуса. При изучении функциональных параметров этой сист мы у андрогенстерильных самок и неонатально кастрированных самцов крыс применяли гемикастрацию, тотальную гонадэктомию, парабиотическое соединение животных, введение тестостерона, эстрадиола, пересадку яичников в селезенку и другие методы экспериментальной эндокринологии. Результаты этих исследований однозначно свидетельствуют о сохранении взаимоотношений между гипофизом и яичниками типа «плюс — минус» у неонатально андрогенизированных крыс, хотя количественные характеристики функционирования этой системы изменяются. Сведений такого рода в литературе имеется много, но мы остановимся только на некоторых примерах.

Овариэктомия андрогенстерильной самки вызывает появление в гипофизе типичных «клеток кастрации», т. е. гонадотропоцитов, находящихся в состоянии функционального напряжения; длительное же введение эстрадиола угнетает секрецию гонадотропных гормонов и ведет к атрофии яичников (Harris, 1964; Harris, Levine, 1965).

Классическим способом тестирования гонадотропных резервов гипофиза является гемикастрация. Удаление одного яичника приводит к уменьшению уровня циркулирующих половых стероидов, вследствие чего растормаживается гонадотропная функция гипофиза и через определенный промежуток времени развивается компенсаторная гипертрофия оставшегося яичника. Введение ТП новорожденным самкам крыс не лишает их способности реагировать на гемикастрацию гипертрофией яичника (Gorski, Barraclough, 1962), но после операции, выполненной в возрасте 21 или 60 дней, эта реакция ослаблена (Marton, Endröczi, 1974a).

На основе использования парабиотической методики с оценкой гонадотропной активности гипофиза подопытного животного

по состоянию половых желез детекторных партнеров было показано, что овариэктомия самок крыс, получавших 500 мкг ТП в 1-й день после рождения, вызывает меньшее повышение секреции гонадотропинов по сравнению с контрольными самками или андрогенизированными на 5-й день жизни (Kurcz, Gerhardt, 1968). С другой стороны, Morrison, Johnson (1966) в опытах с применением аналогичной методики отметили повышение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к тормозному действию половых стероидов у андрогенизированных самцов крыс, кастрированных при рождении.

Анализируя изменения массы яичников и матки у контрольной самки-детектора, парабиотически соединенной с подопытным самцом, которого кастрировали и немедленно вводили 500 мкг тестостерона фенилпропионата в 1-й или 5-й день после рождения, авторы этих исследований пришли к следующим выводам. Уменьшение образования гонадотропных гормонов наиболее отчетливо выражено у самцов, кастрированных и андрогенизированных в 1-й день жизни. Однократное введение тестостерона неонатально кастрированным самцам предотвращает у них в будущем повышения секреции гонадотропинов, т. е. вызывает значительные изменения гипофизотропной области гипоталамуса. При пересадке таким животным в зрелом возрасте яичниковой ткани в селезенку рост трансплантата и степень его лютеинизации не отличались от таковых у неонатально кастрированных самцов, которым не вводили тестостерон (Kurcz et al., 1969; Курц, Мадершпах, 1974).

Если у нормальной крысы-самки удалить оба яичника и один из них пересадить в селезенку, то его ткань подвергается интенсивной лютеинизации и в ней часто образуются опухоли. Принято считать, что этот эффект возникает вследствие гиперпродукции гонадотропинов, обусловленной инактивацией секретируемых трансплантатом эстрогенов в печени, куда они поступают по портальной кровеносной системе. В результате уровень циркулирующих эстрогенов остается постоянно низким, а секреция гонадотропных гормонов постоянно высокой. Аутотрансплантация яичника андрогенстерильных крыс в селезенку приводит к такому же результату — лютеинизации и опухолевому перерождению ткани (Mayer, Thevenot-Duluc, 1962; Kovács, 1965).

Не отрицая самого факта лютеинизации трансплантированных яичников у неонатально андрогенизированных самок крыс, Б. Т. Донован, Дж. ван дер Верф тен Бош (1974) подвергли справедливой критике его трактовку. Они обращают внимание на то, что введение эстрадиола бензоата не препятствует лютеинизации яичниковой ткани и, следовательно, феномен лютеинизации не связан со снижением уровня циркулирующих эстрогенов. Однако независимо от природы данного явления совершенно ясно, что оно отражает характер взаимоотношений между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой и что эти взаимоотношения в целом сохраняются у андрогенстерильных самок.

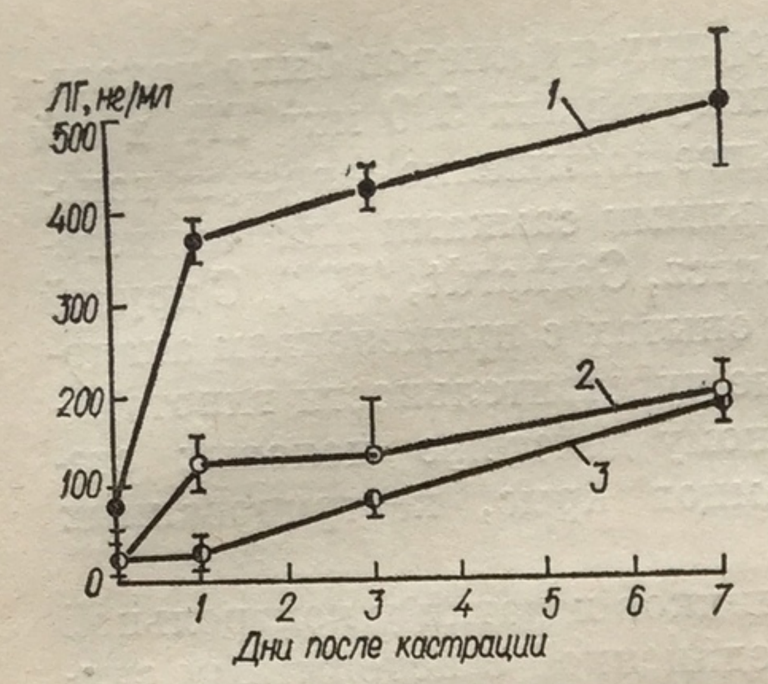


Рис. 27. Влияние кастрации на концентрацию ЛГ в плазме крови взрослых самцов (*1*), самок (*2*) и неонатально андрогенизированных самок крыс (*3*) (по Davidson, 1974b).

Опыты с применением парабиоза, гемикастрации, трансплантации яичников в селезенку имеют общий недостаток: они характеризуют главным образом качественную сторону регуляции секреции гонадотропинов. Количественный учет уровня стабилизации обратной связи производится при этом по состоянию эффекторных органов — половых желез. Между тем реакция яичников андрогенстерильных крыс на гонадотропную стимуляцию снижена по сравнению с нормой. Поэтому интерпретация результатов некоторых опытов затруднительна. Например, степень лютеинизации овариальных трансплантатов может зависеть от скорости метаболизма стероидов в печени, а ранняя андрогенизация существенно влияет на него. Уменьшение степени компенсаторной гипертрофии яичников у крыс с персистентной течкой может быть связано не столько с уменьшением величины подъема секреции гонадотропинов, сколько с недостаточной реакцией гонад. Поэтому количественное определение содержания гонадотропных гормонов дает более точную информацию.

Исследования М. М. Никитиной, Л. В. Кузнецовой (1973б), Davidson (1974б) и других авторов показали, что половые различия в функционировании механизма отрицательной обратной связи между гонадами и гипофизом у половозрелых крыс заключаются в более быстром подъеме лютеинизирующей активности гипофиза и плазмы самцов после кастрации. Это свидетельствует о более выраженной чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию половых стероидов. Введение ТП новорожденным самкам не отражается на величине посткастрационного подъема содержания ЛГ в гипофизе у взрослых животных. При этом уровень ЛГ в плазме крови достигает или не достигает контрольных показателей, но в обоих случаях его нарастание после кастрации идет в замедленном темпе (рис. 27).

У неонатально андрогенизированных самцов крыс посткастрационная динамика лютеинизирующей активности заметно нарушается. Удаление семенников в 4-недельном возрасте не вызывает у них повышения концентрации ЛГ в плазме крови, хотя содержание гормона в гипофизе кастрированных животных повышено в такой же степени, как у контрольных самцов. Гонадэктомия в возрасте 4—6 мес влечет за собой более медленное нарастание уровня ЛГ плазмы и не вызывает типичного увеличения концентрации ЛГ в гипофизе.

Согласно наблюдениям М. М. Никитиной (1972а, б), содержание ФСГ в гипофизе кастрированных во взрослом периоде самок крыс через 2—3 мес после операции увеличивается во много раз, а у самцов не изменяется. При этом концентрация ФСГ в крови кастрированных самцов достоверно выше, чем у самок, что указывает на усиление секреции гормона. Динамика посткастрационных изменений фолликулостимулирующей активности гипофиза и крови у неонатально андрогенизированных самцов и самок в возрасте 4—6 мес не отличается от таковой у интактных животных. Но картина заметно меняется, если животных кастрировать в возрасте 25—28 дней. В этих условиях у интактных крыс концентрация ФСГ в гипофизе не повышается ни у самцов, ни у самок, но возрастает в плазме крови. Неонатально андрогенизированные самцы и самки реагируют на кастрацию в 4-недельном возрасте значительным повышением фолликулостимулирующей активности гипофиза и крови. Автор приходит к заключению, что ранняя андрогенизация повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему действию половых стероидов у неполовозрелых животных обоего пола.

Если это действительно так, то становится легко объяснимым снижение базального уровня секреции ЛГ-РГ и гонадотропинов, которое наблюдается в случаях тяжелого ановуляторного синдрома после ранней андрогенизации большими дозами ТП. Однако нельзя исключить и возможности прямой детерминации андрогенами в критическом периоде ПДМ более низкого уровня биохимических процессов, обеспечивающих синтез гонадотропин-рилизинг-гормона. Первичный характер воздействия ранней андрогенизации на нервную регуляцию тонической секреции ЛГ подтверждается значительным урежением пульсирующего ритма уровня ЛГ в крови овариэктомированных крыс, отражающего работу «биологических часов»: интервалы между пиками уровня ЛГ удлиняются с 30 до 40—60 мин (Turgeon, Barraclough, 1974).

С позиций ведущей роли центральной нервной системы в андрогензависимой дифференциации гонадотропной функции гипофиза следует рассматривать и данные об изменениях рилизинг-активности маскулинизированного гипоталамуса (Баранов и др., 1969; Резников и др., 1976б; Носенко, Резников, 1978). Результаты опытов на неонатально андрогенизированных самках крыс (см. табл. 6, рис. 19) позволяют нам присоединиться к мнению, высказанному П. А. Вундером (1969). Ранняя андрогенизация со 2-го по 4-й день жизни не только угнетает положительную обратную связь между овариальными эстрогенами и переднегипоталамическими нейронами, от которой зависит спонтанная овуляция, но изменяет также уровень стабилизации отрицательной обратной связи между половыми стероидами и медиально-базальным гипоталамусом, обеспечивающим базальную секрецию гонадотропинов. Введение ТП на 5-й день жизни оказывает более слабое повреждающее действие: оно направлено преимущественно на циклический

центр переднего гипоталамуса и не затрагивает, по-видимому, тонического центра медиально-базальной области.

В последние годы в нейроэндокринологии размножения все больше утверждается мысль о том, что кооперативное взаимодействие тонического и циклического механизмов секреции гонадотропных гормонов осуществляется во встречных направлениях, т. е. не ограничивается нисходящими влияниями преоптико-переднегипоталамического участка. Овуляторному выбросу ЛГ, индуцируемому введением большой дозы эстрогена, как правило, предшествует фаза уменьшения концентрации ЛГ в крови ниже исходного уровня, обусловленная первоначальным тормозным эффектом стероида. Полагают, что эта реакция гипоталамо-гипофизарной системы важна для последующего запуска триггерного механизма овуляции. Мы полагаем, что даже незначительные изменения в организации деятельности гипофизотропной области гипоталамуса, вызванные ранней андрогенизацией, могут нарушить тонко сбалансированные взаимоотношения ее с нейронами циклического центра и способствовать нарушению половой цикличности.

В поисках гипоталамических локусов ПДМ применяли технику имплантации половых стероидов в мозг. Имплантация кристаллического ТП или микропилюль, содержащих микрограммовые количества ТП, в преоптико-переднегипоталамическую зону и в медиально-базальный участок гипоталамуса новорожденных самок крыс воспроизводит все известные эффекты неонатальной андрогенизации (Wagner et al., 1966; Nadler, 1972a, b; Hayashi, Gorski, 1974; Lobl, Gorski, 1974; Christensen, Gorski, 1976). У таких животных наблюдаются преждевременное открытие влагалища, постоянная течка, поликистоз яичников и отсутствие в них желтых тел. Несколько неожиданным оказалось то, что в некоторых случаях имплантация в область аркуатных и вентромедиальных ядер была значительно эффективнее в отношении возникновения ановуляторной стерильности, чем имплантация в преоптико-переднегипоталамическую область, хотя последняя считается местом специфического действия андрогенов на ПДМ.

Анализируя эти противоречия, мы пришли к выводу, что они могли быть вызваны особенностями использованных методик — дозировками и способами введения андрогена. Так, например, имплантация 2 мкг тестостерона в вентромедиальный гипоталамус вызвала у значительного числа взрослых крыс ановуляторный синдром, чего не было при воздействии на преоптическую область мозга (Christensen, Gorski, 1976). В этой же лаборатории применение гораздо большей дозы андрогена (30 мкг ТП) обеспечило ановуляторную стерильность в 100% случаев при имплантации в преоптико-переднегипоталамическую область (Lobl, Gorski, 1974). В опытах использовали пилюли с основой в виде масла какао и графита, которая, по-видимому, не препятствует всасыванию ТП в окружающие ткани. Применение парафина в составе микропи-

люль в опытах Nadler (1972a, b) могло препятствовать созданию эффективной концентрации ТП в преоптико-переднегипоталамической области и вызвать указанные расхождения в частоте возникновения ановуляторной стерильности по сравнению с результатами воздействия на медиально-базальный гипоталамус.

Swanson, Brayshow (1974), Swanson et al., (1974) изучили отдаленные последствия имплантации в мозг новорожденных самок золотистых хомячков микропилюль на холестерин-углеродной основе, содержащих менее 1 мкг ТП. В результате этого наступало преждевременное половое созревание. Частота ановуляторной стерильности была тем выше, чем раньше имплантировали андроген: более 80% при имплантации в 1-й день жизни и около 40% — на 4-й день. К сожалению, «прицельное» введение микропилюль по техническим причинам не было достигнуто и установить достоверную зависимость эффекта от локализации стероида не удалось, хотя у авторов создалось впечатление, что имплантация в медиальный гипоталамус более эффективна. Но главный результат этих исследований совпадает с данными, полученными в опытах на крысах, и подтверждает значение гипоталамуса как объекта половой дифференциации.

Аналогичные исследования выполнены с применением эстрогенов. После имплантации парафиновых микропилюль, содержащих 0,5% эстрадиола бензоата, в медиально-базальный гипоталамус у 4-дневных самок крыс по достижении взрослого возраста отсутствовала вагинальная и овариальная цикличность (Döcke, Dörner, 1975). Помещение эстрогена в кортико-медиальный участок миндалины не оказало подобного действия. Половая цикличность подавляется также имплантацией 2 мкг эстрадиола в вентромедиальную часть гипоталамуса самок крыс 2-дневного возраста (Christensen, Gorski, 1976).

Marcus et al. (1977) разработали изящную технику микроинъекций в мозг новорожденных крыс водных растворов эстрадиола, содержащих субпикограммовые количества стероида. Методика позволяет контролировать величину диффузии эстрадиола в тканях и продолжительность экспозиции. В этих строго контролируемых условиях введение 0,125—2,6 пг эстрадиола в преоптико-переднегипоталамическую область самок 1-дневного возраста привело через 3—6 мес к нерегулярности вагинальных циклов с затяжной фазой эструса, уменьшению числа желтых тел в яичниках и отсутствию у части животных овуляторного выброса ЛГ в ответ на введение эстрадиола бензоата в сочетании с прогестероном.

СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ ГИПОТАЛАМУСА У АНДРОГЕНСТЕРИЛЬНЫХ САМОК КРЫС

В центральную регуляцию секреции гонадотропных гормонов и пролактина вовлечена большая группа нейромедиаторов гипоталамуса. Прежде всего это касается катехоламинов и серотонина

(Алешин, 1972; McCann et al., 1972, 1976; Науменко, Попова, 1975; Баранов и др., 1976; Kamberi, 1974; 1976; Fuxe et al., 1976; Weiner, Ganong, 1978). В меньшей мере изучена роль ацетилхолина, гистамина, γ-аминомасляной кислоты, но и она не вызывает сомнений (Kamberi, 1974, 1976; Юсфина и др., 1975; Libertun, McCann, 1976; Fuxe et al., 1977; Martini, 1977; Weiner, Ganong, 1978).

Прямое влияние нейромедиаторов на гипофизарный гормоноэз не доказано. Оно реализуется на уровне гипоталамуса и внегипоталамических образований мозга путем стимуляции, торможения или модуляции синтеза и выделения рилизинг-гормонов. Причем конечный результат нейромедиаторных влияний определяется не только и не столько действием одного из веществ, выполняющих нейромедиаторную функцию, сколько их соотношением.

Если принять во внимание важнейшую роль нейромедиаторов гипоталамуса в регуляции тонической и циклической секреции гонадотропных гормонов, то не может не вызывать удивления то, что по сравнению с другими проблемами ПДМ вопрос о состоянии нейромедиаторных систем мозга при нарушениях ПДМ, в частности у неонатально андрогенизированных животных с ановуляторным синдромом, разрабатывался явно недостаточно. Вопрос этот тем более важен, что выявлен отчетливый половой диморфизм в катехоламин- и серотонинергической иннервации определенных областей мозга (Guilian et al., 1973; Crowley et al., 1978). Например, концентрация норадреналина в преоптической зоне, супрахиазматических, паравентрикулярных, аркуатных ядрах и срединном возвышении гипоталамуса, а также концентрация дофамина в аркуатных ядрах, срединном возвышении, хвостатом ядре и диагональном пучке у нормальных половозрелых самцов крыс выше, чем у самок.

Важной предпосылкой к изучению роли биогенных моноаминов в патогенезе ановуляторной стерильности, обусловленной ранним воздействием андрогенов, служат многочисленные данные о фазных изменениях их концентрации в дискретных ядрах и участках гипоталамуса, а также чувствительности адренергических нейронов в соответствии со стадиями эстрального цикла у крыс. В ранней фазе проэструса, накануне овуляторного пика секреции ЛГ, значительно увеличивается содержание норадреналина в преоптической области, в частности в супрахиазматических ядрах, дофамина — в аркуатных ядрах, обоих катехоламинов — в срединном возвышении (Бабичев, Адамская, 1976; Selmanoff et al., 1976; Negro-Vilar et al., 1977). Это сопровождается уменьшением концентрации серотонина в переднем и медиально-базальном отделах гипоталамуса (Бабичев, Адамская, 1976; Баранов и др., 1976). В. Н. Бабичев и В. Я. Игнатков (1977) сообщили об увеличении числа нейронов аркуатной области гипоталамуса, реагирующих на микроионофоретическое подведение дофамина, в первой половине дня проэструса.

Исходя из высказанных соображений и учитывая почти полное отсутствие данных о содержании катехоламинов, серотонина, гистамина и ацетилхолина в гипоталамусе взрослых крыс с ановуляторным синдромом, вызванным неонатальной андрогенизацией, мы совместно с Н. Д. Носенко и О. Н. Зряковым провели соответствующие исследования (Носенко и др., 1976; Резников и др., 1977; Reznikov, 1978). К началу этих исследований данный вопрос был представлен в литературе лишь двумя работами. В одной из них (Huuppä, Rinne, 1971) сообщалось об отсутствии достоверных изменений концентрации норадреналина в гипоталамусе взрослых, неонатально андрогенизированных самок крыс с преждевременно открывшимся влагалищем и персистентным эструсом. В другой (Fuxe et al., 1972), выполненной с использованием полуколичественного гистохимического флюоресцентного метода изучения метаболических превращений катехоламинов, было показано отсутствие циклических колебаний скорости этого процесса в срединном возвышении гипоталамуса у взрослых самок, получавших 1,25 мг ТП на 2-й день после рождения.

Однако нам удалось обнаружить четкую коррелятивную связь между гипоталамическими концентрациями биогенных аминов, гонадотропной рилизинг-активностью гипоталамуса и содержанием ЛГ и ФСГ в аденогипофизе андрогенстерильных крыс. Как показало спектрофлюориметрическое определение норадреналина, дофамина и серотонина методом Ansell, Beeson (1968), их содержание у животных 3-месячного возраста с персистентным эстусом, развившимся в результате введения 250 мкг ТП на 3-й день постнатальной жизни, не претерпевает статистически достоверных изменений по сравнению с таковым у нормальных самок в стадии эструса. Более тяжелый ановуляторный синдром (с закрытым влагалищем), возникший после введения ТП по 150 мкг на 2, 3 и 4-й день жизни, характеризуется значительным снижением концентраций катехоламинов при сохранении нормальной концентрации серотонина (рис. 28). В этом случае концентрация норадреналина снижалась с $2,46 \pm 0,13$ до $1,53 \pm 0,15$, дофамина — с $3,35 \pm 0,31$ до $1,46 + 0,37$ нг/мг сырой ткани гипоталамуса. Содержание серотонина в опытной и контрольной группах было почти одинаковым: $2,13 \pm 0,16$ и $2,44 \pm 0,16$ нг/мг ($P > 0,05$).

Снижению уровня катехоламинов в гипоталамусе андрогенстерильных крыс с закрытой вагиной соответствует уменьшение ЛГ-рилизинг-активности гипоталамуса и содержания ЛГ и ФСГ в гипофизе. В то же время отсутствие достоверных изменений концентрации биогенных моноаминов при более легкой андрогенизации согласуется с сохранением нормальных показателей гипоталамической нейросекреции и гонадотропной функции гипофиза. Результаты исследований подтверждают существование зависимости между степенью повреждения гипоталамуса у неонатально андрогенизированных самок, с одной стороны, и сроком и дозой введенного гормона — с другой.

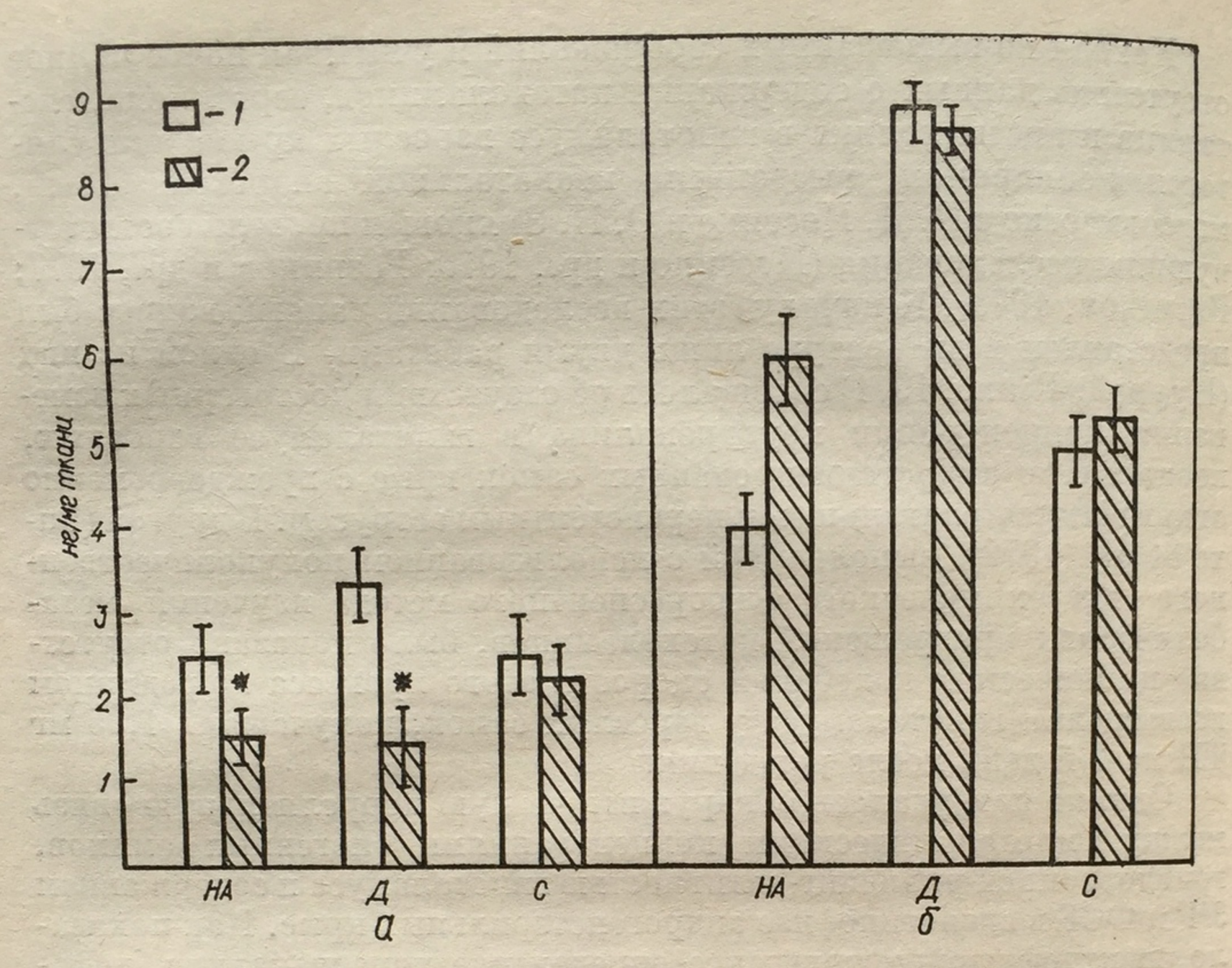


Рис. 28. Содержание биогенных моноаминов в гипоталамусе взрослых крыс с ановуляторным синдромом, вызванным введением ТП по 150 мкг на 2—4-й (*а*) или 250 мкг на 3-й день жизни (*б*):

НА — норадреналин, *Д* — дофамин, *С* — серотонин; *1* — контроль (эструс), *2* — опыт (ановуляторный синдром). Звездочкой отмечены достоверные различия ($P < 0{,}05$).

Наши наблюдения об отсутствии существенных сдвигов концентрации серотонина в гипоталамусе даже при тяжелых формах нарушения ПДМ подкрепляются данными о сохранении нормальной скорости синтеза серотонина в мозге неонатально андрогенизированных самок (42,6 + 4,9 нг/г за 1 мин) и неонатально кастрированных самцов крыс (40,5 + 3,9 нг/г за 1 мин) в возрасте 30 дней (Нуурра́, 1974).

Что касается влияния ранней андрогенизации на норадреналин и дофамин, то нельзя не отметить значительное расхождение наших данных с результатами опытов В. Г. Баранова и соавт. (1976). Определяя содержание норадреналина и дофамина в переднем и медиально-базальном отделах гипоталамуса взрослых самок крыс, получавших ТП в дозах 25 или 250 мкг на 1-2-й день жизни, авторы не обнаружили изменений уровня норадреналина, несмотря на двух — четырехкратное снижение содержания ЛГ и ФСГ в гипофизе и крови. При этом достоверно увеличивалась концентрация дофамина в переднем отделе гипоталамуса, а в медиально-базальном осталась без изменений.

Нам трудно объяснить причины подобных расхождений с собственными данными, но в работе В. Г. Баранова и соавт. (1976)

настораживают некоторые несоответствия. Так, например, на протяжении нормального эстрального цикла авторы не обнаружили изменений концентрации норадреналина ни в одном из отделов гипоталамуса, хотя в литературе имеется немало противоположных сведений. По данным авторов, не наблюдается закономерной связи уровней серотонина и норадреналина в норме и при различных вмешательствах в гипоталамо-гипофизарную регуляцию полового цикла с изменениями продукции гонадотропных гормонов, а концентрация дофамина была обратно пропорциональна гонадотропной секреции. Между тем, несмотря на определенную противоречивость данных литературы, большинство их свидетельствует о стимулирующем влиянии норадреналина и дофамина и угнетающем влиянии серотонина на секрецию ЛГ и ФСГ.

Результаты наших исследований полностью согласуются с этими положениями. С их позиций уменьшение гонадотропной активности гипофиза у андрогенстерильных самок можно рассматривать как результат ослабления катехоламинергической стимуляции секреции ЛГ, а возрастание продукции пролактина — как следствие уменьшения тонического тормозного влияния дофамина на секрецию этого гормона.

Хотя содержание серотонина у крыс с постоянной течкой не изменялось, его роль в нарушениях регуляции секреции гипофизарных гормонов, по-видимому, нельзя игнорировать. Как указывают Kordon, Ramirez (1975), разные моноамины влияют на секрецию одного и того же гормона. Одновременное воздействие нескольких нейромедиаторов создает своеобразную кодовую систему нейроэндокринной информации, так что соотношение их определяет уровень секреции конкретного гормона гипофиза. Неонатальная андрогенизация в наших опытах изменяла соотношение катехоламинов и серотонина в пользу последнего. В этих условиях могло проявляться стимулирующее влияние серотонина на секрецию пролактина и тормозящее — на секрецию гонадотропинов, что и подтверждается результатами количественного определения гипофизарных гормонов.

Важными аргументами в пользу высказанных соображений являются наблюдения о прерывании персистентного эструса и возобновлении овуляций у крыс с ановуляторным синдромом после воздействия предшественника дофамина — *L*-ДОФА (Fujii, 1974; Lehman et al., 1978), введения в мозговые желудочки норадреналина (Tima, Flerko, 1975)или внутрибрюшинного введения блокатора синтеза серотонина — *n*-хлорфенилаланина (Trentini et al., 1974). Особенно интересно, что наиболее эффективным для вызова овуляции оказалось комбинированное введение *L*-ДОФА и *n*-хлорфенилаланина (Kledzik, Meites, 1974). Это воздействие усиливает синтез дофамина и тормозит синтез серотонина. В результате концентрация первого в тканях повышается, а второго — снижается, т. е. возникают соотношения, обратные тем, которые мы наблюдали при ановуляторном синдроме.

Результаты представленных исследований позволили сделать вывод, что нарушение адренергической регуляции секреции гонадотропинов и пролактина является весьма важным звеном в патогенезе ановуляторного синдрома, обусловленного нарушением ПДМ в раннем онтогенезе.

Более ясное понимание происходящих при этом процессов могло бы дать изучение содержания биогенных аминов в изолированных ядрах гипоталамуса и других отделах головного мозга. Нам известна единственная работа такого рода (Crowley et al., 1978), авторы которой сообщили об увеличении содержания дофамина в аркуатных ядрах гипоталамуса и диагональном пучке у неонатально андрогенизированных самок и уменьшении — у неонатально кастрированных самцов крыс.

Какова роль других нейромедиаторов в генезе расстройств регуляции секреции гипофизарных гормонов при нарушениях ПДМ?

Этой проблеме посвящена только одна работа (Libertun et al., 1973), в которой сообщается о половых различиях, а также о снижении активности холинацетилтрансферазы и ацетилхолин эстеразы в тканях мозга неонатально кастрированных самцов и андрогенизированных самок крыс 25—28-дневного возраста. Результаты указанной работы трудно интерпретировать.

По нашим данным, полученным совместно с О. Н. Зряковым, в гипоталамусе взрослых крыс с тяжелым ановуляторным синдромом после введения ТП по 150 мкг на 2—4-й день жизни концентрация ацетилхолина уменьшается (контроль в эструсе — $0{,}97 \pm 0{,}08$, опыт — $0{,}68 \pm 0{,}07$ нг/мг; $P < 0{,}02$), гистамина возрастает (контроль — $0{,}91 \pm 0{,}07$, опыт — $1{,}27 \pm 0{,}10$ нг/мг; $P < 0{,}01$). В связи с этим уместно отметить, что гистамин у самок крыс способен усиливать секрецию ЛГ и пролактина (Libertun, McCann, 1976). Как указывалось выше, для андрогенстерильных крыс характерно усиление лактотропной функции гипофиза.

Таким образом, существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, что роль холинергического компонента в нейроэндокринном контроле секреции ЛГ и ФСГ выражается в стимулирующем эффекте ацетилхолина (Martini G., 1977 b). Угнетение секреции гонадотропинов у андрогенстерильных животных также согласуется с результатами наших исследований об уменьшении уровня ацетилхолина в гипоталамусе.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

Попытки обнаружить с помощью морфологических методов особенности структуры и ультраструктуры гипоталамуса в период половой дифференциации дали интересные результаты.

У крыс отчетливое появление гипоталамических ядер обнаруживается за 4—5 дней до рождения, а полное исчезновение гипоталамического матрикса — через две недели после рождения. В эмбриональном развитии человека это происходит между 4-м и 7-м месяцами, что соответствует предполагаемому периоду секспецифической дифференциации мозга (Staudt, Dörner, 1974).

Э. Х. Приймак (1974) изучил на ультраструктурном уровне созревание нейросекреторного аппарата у 17—20-дневных зародышей крыс и в первую неделю постнатальной жизни. С 18-го дня внутриутробной жизни обнаруживается развитие сосудов портальной системы и дифференциация ультраструктуры аркуатных ядер. В это время отростки таницитов и редкие терминали аксонов вступают в контакт с портальными сосудами. У новорожденных крысят клетки аркуатных ядер уже вполне дифференцированы и находятся в разных фазах секреторного цикла. В течение первой недели постнатальной жизни происходит массовое образование синапсов на клетках аркуатных ядер и в нейропиле этой области.

В аналогичных исследованиях И. И. Дедов, Н. А. Демина (1978) обнаружили нейроциты с единичными гранулами нейросекреторного материала и синапсами на их телах в аркуатных ядрах гипоталамуса 20-дневных эмбрионов крыс-самок. В супрахиазматических ядрах нейроциты с гранулами секрета выявлены только с 7-го дня постнатальной жизни. Объем ядер нервных клеток в аркуатных ядрах гипоталамуса увеличивается быстрее, чем в супрахиазматических ядрах. Таким образом, к моменту рождения тонический центр регуляции секреции гонадотропинов (аркуатные ядра) уже достаточно дифференцирован, чего нельзя сказать об анатомическом субстрате циклического центра (супрахиазматические ядра). Эта диссоциация темпа развития ядер, по мнению авторов, объясняет преимущественное влияние андрогенов, вводимых в первые дни после рождения, на циклический центр.

Благодаря исследованиям Dörner, Staudt (1968, 1969), Н. А. Борисовой, С. Б. Стефанова (1976) удалось выявить тесные коррелятивные отношения между размером ядер нейронов и направлением половой дифференциации гипоталамуса. Объем ядра в определенной мере отражает степень функциональной активности клетки. У половозрелых самок крыс объем ядер нейронов преоптической области, супрахиазматических, вентромедиальных и аркуатных ядер гипоталамуса значительно больше, чем у самцов. В супрахиазматическом ядре в стадии эструса он в полтора раза больше по сравнению с диэструсом. Кастрация новорожденных самцов стирает данные половые различия, причем в наибольшей мере это касается медиальной преоптической области и супрахиазматического ядра, т. е. расположения циклического центра регуляции секреции гонадотропинов. Однократное введение 1,25 мг ТП кастрированным самцам на 3-й день жизни полностью предотвращает указанный эффект.

Naftolin, Brawer (1974), Toran-Allerand (1978) в опытах in vivo и in vitro установили, что по отношению к нейроцитам гипоталамуса мышей и крыс андрогены и эстрогены выступают в качестве факторов, ускоряющих рост клеток. Стероидные гормоны стимулируют развитие дендритов и синаптических связей в мозге, в частности, ускоряют развитие афферентных связей нейронов гипофизотропной области гипоталамуса. Одним из выражений этого свойства стероидов является увеличение числа синапсов в аркуатных ядрах у самок крыс под влиянием эстрадиола бензоата (Arai et al., 1978).

Признавая значение перечисленных фактов для доказательства организующего действия половых гормонов на процессы дифференциации мозга в раннем онтогенезе и в ходе полового созревания, мы в то же время считаем, что они не раскрывают сущности формирования половых различий гипоталамической регуляции гонадотропной функции гипофиза, а являются лишь внешним отражением ее. Главное, по нашему мнению, состоит в том, что воздействие стероидов в критическом периоде ПДМ предопределяет возбудимость и уровень чувствительности нервных структур к гормональным сигналам, посредством которых осуществляется регуляция тонической и циклической секреции гонадотропинов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

В последние годы внимание нейроэндокринологов все больше привлекает возможная роль таницитов в регуляции гипоталамической нейросекреции (см. И. Г. Акмаев, 1979). Эти клетки, входящие в состав специализированной эпендимы третьего желудочка мозга, имеют очень большую протяженность. Апикальный полюс таницитов омывается цереброспинальной жидкостью желудочка, а базальный непосредственно контактирует с капиллярами портальной системы гипофиза. Секс-специфические особенности функциональной морфологии таницитов и их способность избирательно поглощать меченый эстрадиол из цереброспинальной жидкости послужили основанием считать их причастными к реакциям гипоталамо-гипофизарной системы на уровень циркулирующих половых стероидов.

При гистоэнзимологическом изучении метаболической активности таницитов у самцов и самок крыс 3,5 и 7-дневного возраста, т. е. в критическом периоде ПДМ, обнаружены половые различия в активности глютаматдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и других ферментов (Акмаев, Фиделина, 1977). По мнению авторов, это свидетельствует об участии таницитов в механизмах ПДМ.

Как известно, биохимические механизмы тканей гипоталамуса

чутко реагируют на кастрацию, введение половых гормонов и другие вмешательства в половую систему. Скорость окислительно-восстановительных реакций, интенсивность тканевого дыхания изменяются в ходе эстрального цикла и различаются у особей мужского и женского пола.

Установлено, что сдвиги активности ключевых ферментов углеводного обмена в тканях гипоталамуса относятся к числу отдаленных последствий раннего воздействия стероидных гормонов и коррелируют с маскулинизацией гипоталамуса. В результате количественного гистохимического определения энзиматической активности в 11 ядрах гипоталамуса взрослых самок крыс, стерилизованных введением 1 мг ТП на 3-й день жизни, Packman et al. (1977a, b) обнаружили достоверное возрастание активности гексокиназы и фосфофруктокиназы в преоптико-супрахиазматическом отделе, т. е. в области циклического центра секреции гонадотропинов. В этом же отделе локализовано большинство достоверных изменений активности дегидрогеназ. К аналогичным выводам ранее пришли Libertun et al. (1969), Moguilevsky, Rubinstein (1967), Moguilevsky et al. (1971), изучавшие гликолитический и окислительный обмен в тканях гипоталамуса с помощью биохимических методов.

Нейрохимическая характеристика гипоталамуса в связи с его половой дифференциацией включает, наряду с приведенными сведениями, интересные данные об обмене белков, пептидов и нуклеиновых кислот. Litteria, Thorner (1975a, b) сообщили о тормозящем влиянии неонатальной эстрогенизации самцов и самок крыс на включение меченого лизина в белки ядер гипоталамуса. По данным Haar et al. (1974), кастрация новорожденных самцов и введение ТП новорожденным самкам крыс нивелируют у взрослых животных половые различия суточного ритма включения ^{35}S-метионина в белки преоптической области и срединного возвышения.

Серия оригинальных работ Griffiths, Hooper (1972, 1973a, b), Griffiths et al. (1976) посвящена исследованию пептидазной активности в тканях гипоталамуса самцов и самок крыс, получавших в первые дни после рождения ТП или эстрадиола бензоат. Изменения пептидазной активности в ходе эстрального цикла у самок и после кастрации или введения тестостерона у половозрелых самцов хорошо коррелируют с изменениями ЛГ-рилизинг-активности и секреции ЛГ, подтверждая тем самым причастность ферментов, расщепляющих пептидные связи, к регуляции гипоталамической нейросекреции.

В норме активность пептидаз, расщепляющих окситоцин, у самок заметно выше, чем у самцов. По отношению к ферментам, расщепляющим синтетический ЛГ-РГ, половые различия имеют противоположную направленность. Введение самкам ТП на 3-й день после рождения полностью устраняет эти различия при исследовании в 3-месячном возрасте. Эффект введения ТП на

10-й день жизни выражен слабее, а после андрогенизации на 21-й день жизни вовсе отсутствует. Аналогичная зависимость эффекта от времени воздействия гормона выявлена при введении в те же сроки эстрадиола бензоата. В результате указанного воздействия у самцов развивается гипогонадизм, у самок — ановуляторное бесплодие. Это сопровождалось выраженным увеличением пептидазной (окситоциназной) активности гипоталамуса у самцов и снижением ее у самок.

Таким образом, установлена отчетливая зависимость состояния ферментных систем, отражающих катаболизм гонадолиберина, от повреждения стероидзависимой половой дифференциации гипоталамуса. Предположение авторов о том, что нарушения репродуктивной системы в результате раннего воздействия андрогенов и эстрогенов обусловлены влиянием стероидов на ферменты инактивации ЛГ-РГ, довольно привлекательно, но еще недостаточно аргументировано. Тем не менее эти наблюдения показывают, что всесторонний анализ дифференциации гипоталамуса в раннем онтогенезе должен проводиться с учетом состояния указанных ферментов.

РОЛЬ ВНЕГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЗГА

Доказательств участия внегипоталамических структур, т. е. выше расположенных механизмов контроля репродуктивной системы, в половой дифференциации секреции гонадотропинов не так уже много, но они достаточно убедительны.

В нейроэндокринологии размножения прочно утвердилось представление о лимбической системе, перивентрикулярном сером веществе, сосудистом органе конечной пластинки и других областях мозга как об анатомо-физиологических образованиях, имеющих непосредственное отношение к регуляции овуляторного цикла и, по-видимому, к тонической секреции гонадотропинов (Halasz, 1974; Kawakami et al., 1976; Bao, Döcke, 1977; Катеренчук, 1978 и др.). Нейроны, содержащие ЛГ-РГ, выявлены гистоиммунофлюоресцентным методом далеко за пределами гипоталамуса. От 70 до 90% ЛГ-рилизинг-активности исчезает из медиально-базального отдела гипоталамуса, т. е. так называемой гипофизотропной зоны в результате ее полной хирургической изоляции от других областей мозга (Brownstein et al. 1976). Следовательно, образование подавляющей части ЛГ-РГ, поступающего в срединное возвышение, происходит вне гипофизотропной области гипоталамуса или контролируется этими вышерасположенными нервными структурами. Сосудистый орган конечной пластинки, например, по содержанию ЛГ-РГ уступает только срединному возвышению гипоталамуса. Для преовуляторного выброса ЛГ и стимуляции овуляции необходима связь переднего мозга и лимбической системы с преоптической областью гипоталамуса, но точные пути этой связи неизвестны. Гиппокамп оказывает тормозное влияние

на проэструсный подъем секреции ЛГ и ФСГ, амигдала является источником как тормозных, так и стимулирующих влияний. Разрушение или электростимуляция этих и других внегипоталамических образований вызывают ускорение или замедление темпа полового развития. Имеются экспериментальные данные о вовлечении в нервный механизм овуляции септума, медиальных ядер таламуса, рострального мезенцефалона, ретромамиллярной зоны, центрального серого вещества, других структур мозга. Во многих из них авторадиографическим методом выявлены рецепторы стероидных гормонов, способные, по-видимому, служить для компетентных структур ЦНС источником информации об уровне циркулирующих стероидов.

Поскольку локусы маскулинизирующего действия половых стероидов на развивающийся мозг должны совпадать с отделами ЦНС, ответственными за контроль овуляции, нет ничего удивительного в том, что процесс ПДМ имеет широкую географию и затрагивает внегипоталамические регионы.

В отличие от самцов, у самок крыс электрическое раздражение медиального отдела миндалины усиливает выделение ЛГ. Неонатально андрогенизированные самки с ановуляторным синдромом теряют эту способность (Kawakami, Terasawa, 1974).

С помощью кариометрической методики Staudt, Dörner (1976) продемонстрировали отчетливую зависимость структурных изменений в нейронах амигдалы у взрослых самцов крыс от уровня андрогенов в критическом периоде ПДМ. Так, в медиальном отделе амигдалы кастрация в 1-й день после рождения увеличивает у самцов 3-месячного возраста объем ядер нейронов со 187,9 ± ± 11,1 до 265,2 ± 18,9 мкм^3, что соответствует кариометрическим показателям у взрослых овариэктомированных самок (280,1 ± ± 15,2 мкм^3). Однократная инъекция 1,25 мг ТП через два дня после неонатальной кастрации полностью предотвращает увеличение объема ядер у самцов (179,5 ± 15,4 мкм^3). Аналогичные по направленности, но менее выраженные сдвиги наблюдаются в центральной части миндалевидного комплекса. Латеральный отдел амигдалы не реагирует на неонатальную кастрацию достоверными изменениями кариометрических показателей.

Таким образом, направленность кариологических сдвигов в медиальном отделе амигдалы, обусловленная уровнем андрогенов в критическом периоде ПДМ, полностью совпадает с описанной в настоящей главе кариометрической картиной в гипоталамусе. Важно, что локализация этих изменений в амигдале совпадает с областью, ответственной за регуляцию циклического высвобождения гонадотропинов.

В серии биохимических и авторадиографических исследований Litteria (1977a), Litteria, Thorner (1974a, b, 1976) установили тормозящее влияние неонатального введения эстрогенов и андрогенов на включение ^{3}H-лизина в белки лимбических образований, мозжечка и коры головного мозга взрослых самцов и

самок крыс. О влиянии неонатальной андрогенизации самок на включение ^{3}H-метионина в ядра миндалевидного комплекса сообщили Mattock, MacKinnon (1976). Результаты экспериментов Litteria (1977b, c), выполненных с применением α-аминомасляной кислоты, которая не метаболизируется в тканях мозга, позволяют считать одной из возможных причин указанных изменений влияние неонатально введенных стероидов на проникновение аминокислот через гемато-энцефалический барьер.

В главе 5 будет рассмотрена зависимость различных параметров мотивационных систем сексуального и других форм поведения от ранних гормональных воздействий на развивающийся мозг. Однако и приведенных в настоящей главе данных, касающихся формирования центральной регуляции гонадотропной функции гипофиза, вполне достаточно для признания роли половых гормонов в дифференциации мозга.

Глава 4

ПОЛОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЦЕНТРОВ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Стероидные гормоны половых и надпочечных желез претерпевают в организме самые разнообразные метаболические превращения. Бóльшая часть продуктов стероидного обмена образуется в печени, но другие органы (кожа, предстательная железа, почки, мозг, гипофиз и др.) тоже активно метаболизируют стероиды.

В процессе метаболизма гормоны инактивируются и выводятся из организма. Однако некоторые реакции направлены на образование метаболитов, обладающих биологической активностью, отличной от активности их предшественников и иногда превосходящих ее. Примером может служить трансформация тестостерона в 5α-дигидротестостерон — вещество с чрезвычайно сильным андрогенным действием на органы-мишени.

Первые наблюдения о половых различиях обмена стероидных гормонов в печени были сделаны около 30 лет назад (Hübener, Amelung, 1953). Впоследствии они были подтверждены и расширены другими исследователями (Forchielli, Dorfman, 1956; Yates et al., 1958; Leybold, Staudinger, 1959; Conney et al., 1965; Ota et al., 1972). Эти различия касаются кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов.

Установлено, что гидроксилирование стероидов более интенсивно протекает в печени самцов крыс, в то время как 5α-редуктазная активность выше у самок (рис. 29). Биологический смысл этих особенностей метаболизма Gustafsson et al. (1978) видят в том, что высокая скорость гидроксилирующих реакций у самцов способствует инактивации эстрогенов и удалению их из организма, а у самок эту роль по отношению к андрогенам выполняет 5α-редуктазная система. Половые различия в обмене стероидов в печени крыс не выявляются до 30-дневного возраста, т. е. до начала полового созревания. Секс-специфические особенности обмена стероидных гормонов присущи также другим видам животных и человеку (Pfaffenberger, Horning, 1977).

Вопреки предположениям, половые различия стероидного метаболизма оказались мало связанными с уровнем половых гор-

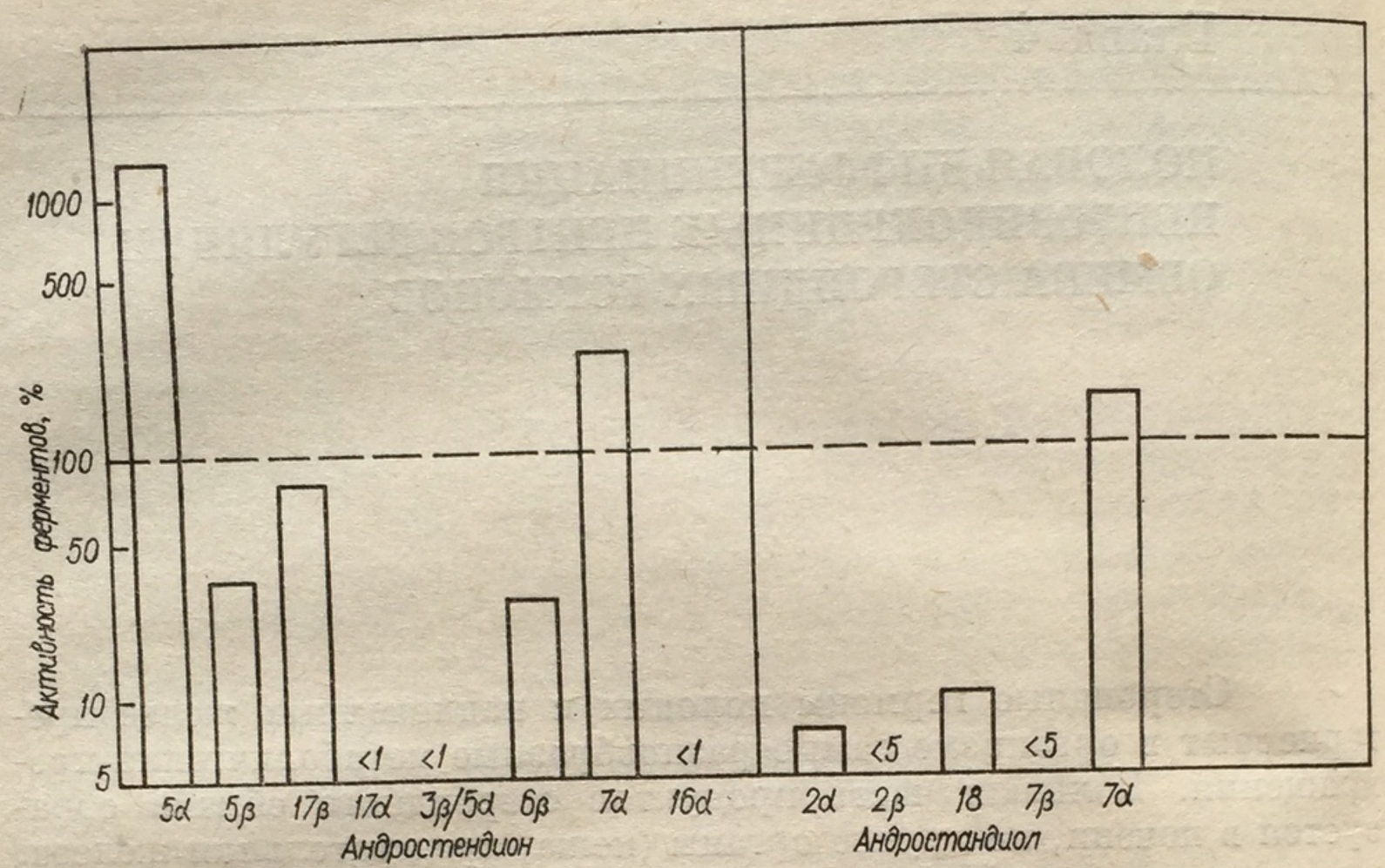


Рис. 29. Активность ферментов обмена стероидов в печени интактных самок крыс в сравнении с активностью у самцов, принятой за 100%, по результатам инкубации микросомальной и цитозольной фракций в присутствии андростендиона (восстановление в позициях 5α, 5β, 17β, 17α и 3β, гидроксилирование в позициях 6β, 7α и 16α) или 5α-андростан-3α,17β-диола (гидроксилирование в позициях 2α, 2β, 18, 7β и 7α) (по Gustafsson et al., 1977).

монов в организме зрелой особи. Хотя в отдельных опытах кастрация взрослых самцов крыс стирала указанные различия, все же большинством исследователей отмечены лишь незначительные изменения. Не подтвердилось и предположение о том, что они предопределены генетически.

Moor, Denef (1968) обнаружили феминизацию обмена кортизола в печени самцов крыс после удаления тестикул в первые дни после рождения и высказали мысль о его неонатальном программировании тестикулярными андрогенами. В течение последнего десятилетия это направление успешно разрабатывалось тремя исследовательскими группами — бельгийской (Denef, 1973, 1974; Denef, Moor, 1972), шведской (Gustafsson et al., 1974, 1975, 1977, 1978, 1980; Gustafsson, Stenberg, 1974, 1976a) и западногерманской (Schriefers et al., 1972; Lax et al., 1974, 1975). В результате этих и других исследований получены убедительные доказательства того, что значительная часть половых особенностей метаболизма стероидов в печени связана непосредственно с влиянием половых гормонов на дифференциацию центральной нервной системы.

Общая схема этих исследований повторяла путь изучения половой дифференциации секреции гонадотропинов, включая кастрацию новорожденных животных, введение им андрогенов и эстрогенов, разрушение определенных участков гипоталамуса,

трансплантацию гипофиза и др. Установлено, что в раннем онтогенезе млекопитающих андрогены осуществляют импринтинг развития метаболических ферментных систем по мужскому типу. В их отсутствие обмен стероидов в печени дифференцируется по женскому типу независимо от генетического пола.

Изучая раннюю гормональную детерминацию обмена кортизола в гомогенатах печени крыс, Denef, Moor (1972) показали, что половые отличия, выявляемые in vitro с 30-го дня постнатальной жизни, нивелируются однократным введением самкам 50 мкг ТП при рождении. Введение ТП на 15-й день жизни уже не могло предотвратить в будущем метаболизма кортизола по характерному для самок пути. Конкурентный антагонист тестостерона — ципротерон — тормозил маскулинизирующее действие неонатальной андрогенизации у самок, а при введении самцам в течение первых 6 дней после рождения он препятствовал развитию ферментов обмена кортизола по мужскому типу.

Убедительные свидетельства раннего программирования андрогенами метаболизма кортикостероидов у крыс получены in vivo в опытах по изучению выделения с желчью метаболитов кортикостерона (Begue et al., 1973; J.-A. Gustafsson, S. A. Gustafsson, 1974; Gustafsson et al., 1974). Удаление яичников у половозрелых самок не влияет на путь превращения кортикостерона, сформировавшийся у них в возрасте 35—56 дней и характеризующийся в основном экскрецией 15-гидроксилированных продуктов — моно- и дисульфата 5α-прегнан-3α, 11β, 15β, 21-тетрол-20-она. Типичное для самцов выделение с желчью дисульфатов 5α-прегнан-3β, 11β, 21-триол-20-она и 5α-прегнан-3β, 11β, 20β, 21-тетрола сохраняется после орхидэктомии взрослых животных и даже крыс 2-недельного возраста. Однако удаление семенников у новорожденных самцов приводит к феминизации обмена кортикостерона, в результате чего в зрелом возрасте у них в печени выявляется 15β-гидроксилазная активность и в желчи обнаруживаются упомянутые 15β-гидроксилированные метаболиты.

Следовательно, в неонатальном периоде продукты инкреторной деятельности семенников осуществляют необратимое подавление 15β-гидроксилазы печени. В этом состоит принципиальное отличие раннего гормонального импринтинга от влияния андрогенов в постпубертатном возрасте, которое является обратимым. (Введение ТП взрослым интактным или овариэктомированным самкам маскулинизирует обмен кортикостерона, но вскоре после прекращения андрогенизации в желчи вновь появляются 15β-гидроксилированные метаболиты.)

Особенно много работ посвящено исследованию половой дифференциации обмена андрогенов в печени крыс. Используя в качестве субстратов 4-андростен-3,17-дион, 5α-андростан-3α, 17β-диол и его дисульфат при работе с микросомальной фракцией печени и 4-андростен-3,17-дион при работе с надосадочной фрак-

цией 105 000 × *g*, Gustafsson et al. (1974) изучили их метаболические превращения и на основании особенностей регуляции ферментативной активности выделили три группы ферментов.

В первую группу входят ферменты, гидроксилирующие 5α-андростан-3α, 17β-диол в 2β-, 7β- и 18-м положениях углеродного скелета, и 6β-гидроксилаза 4-андростен-3, 17-диона. Их активность выше у самцов, чем у самок, благодаря активирующему влиянию тестикулярных андрогенов. Кастрация новорожденных и половозрелых самцов полностью устраняет эти различия. Такое же действие оказывает введение интактным взрослым самцам эстрадиола бензоата.

Ферменты второй группы также более активны у самцов. Неонатальная кастрация полностью лишает животных этих секс-специфических особенностей метаболизма, однако удаление семенников в зрелом возрасте лишь незначительно уменьшает активность ферментов. Введение ТП повышает ее, эстрадиола бензоата — подавляет. К ферментам этой группы относятся 2α-гидроксилаза 5α-андростан-3α, 17β-диола, 16α-гидроксилаза, 17α-оксистероидредуктаза и 5β-редуктаза 4-андростен-3,17-диона и 3β-оксистероидредуктаза 5α-андростан-3,17-диона.

Ферменты третьей группы не обнаруживают зависимости от пола, их активность почти не изменяется после гонадэктомии в неонатальном или зрелом возрасте, а также под влиянием экзогенных половых стероидов. К ним относятся 7α-гидроксилаза 5α-андростан-3α, 17β-диола и 17β-оксистероидредуктаза 4-андростен-3,17-диона.

Таким образом, первую группу составляют ферменты, базальная активность которых поддерживается внегонадными факторами, но обратимо повышается под влиянием андрогенов. Активность ферментов второй группы предопределяется гормональным импринтингом в неонатальном периоде и обратимо стимулируется андрогенами в зрелом возрасте. Наконец, активность ферментов третьей группы регулируется в основном внегонадными факторами и лишь незначительно зависит от андрогенов.

Авторы этой классификации предлагают различать позитивный импринтинг ферментативной активности (необратимая индукция) и негативный импринтинг (необратимое угнетение). Последний представлен 5α-редуктазой 4-андростен-3,17-диона, активность которой необратимо подавляется введением небольшой дозы ТП (0,145 мкмоль) неонатально кастрированным самцам крыс не позднее 7-го дня жизни. К этому же возрасту в физиологических условиях осуществляется позитивный импринтинг 2α-гидроксилазы 5α-андростен-3α, 17β-диола, 17α-оксистероидредуктазы и 5β-редуктазы 4-андростен-3,17-диона, а также 3β-оксистероидредуктазы 5α-андростан-3,17-диона. В опытах на неонатально кастрированных самцах для этого требуется относительно большая доза ТП (1,45 мкмоль). Половая дифференциация некоторых ферментов (16α-гидроксилазы 4-андростен-3,17-диона и 7α-гидро-

ксилазы 5α-андростан-3α,17β-диола) длится значительно дольше — до 14—30-го дня жизни.

Особенно ярко в аспекте половой дифференциации метаболизма андрогенов в печени крыс проявляются свойства микросомальной 15β-гидроксилазы (Gustafsson et al., 1974, 1978). Эта ферментная система катализирует гидроксилирование сульфатов нейтральных стероидов и эстрадиола-17β в позиции 15β. В качестве субстратов фермента выступают конъюгаты стероидов, имеющие сульфатную группу в позиции 17β или 21, причем скорости реакции и сродство фермента к субстрату одинаковы для всех нейтральных стероидов. Особенностью описываемого фермента является то, что в отличие от других микросомальных гидроксилаз печени, которые превращают липофильные соединения в более полярные, гидрофильные метаболиты, облегчая тем самым выведение их из организма, 15β-гидроксилазная система катализирует гидроксилирование высокополярных, водорастворимых соединений, каковыми являются дисульфаты стероидов.

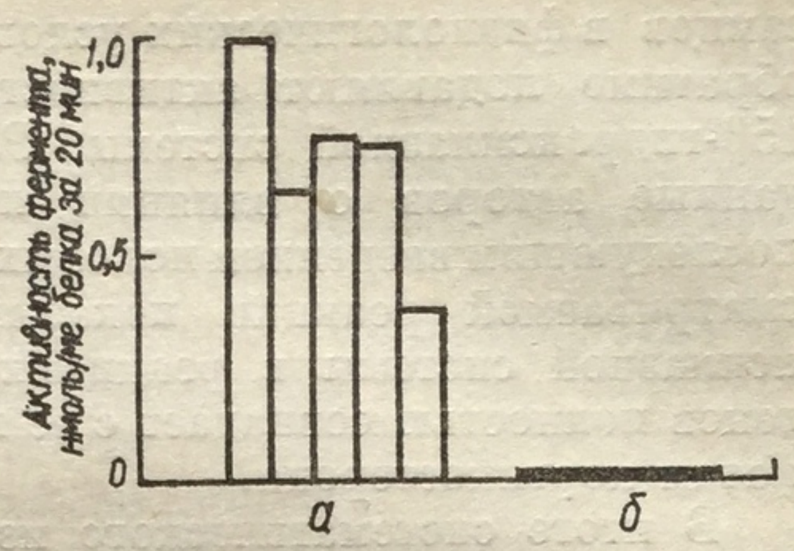


Рис. 30. Активность 15α-гидроксилазы микросом печени самцов крыс 56-дневного возраста после кастрации, произведенной в 1-й (*а*) или 14-й (*б*) день жизни (по Gustafsson et al., 1978).

Мы не случайно употребляем понятие «гидроксилазная система», поскольку в реакции гидроксилирования участвует много компонентов, в том числе цитохром Р-450. Зависимость 15β-гидроксилазной активности от цитохрома Р-450 подтверждается полным подавлением реакции при пропускании через инкубационную среду окиси углерода.

Как уже указывалось, качественный и количественный состав метаболитов стероидов, экскретируемых с желчью крыс, свидетельствует о преобладании у самок 15β-гидроксилирующего пути обмена по сравнению с самцами. В этом также состоит уникальность 15β-гидроксилазы, поскольку другие реакции гидроксилирования более интенсивно протекают у самцов.

В опытах in vitro с использованием в качестве субстрата фермента 5α-андростан-3α, 17β-диола 3,17-дисульфата показано, что у самок 15β-гидроксилирующая активность микросомальной фракции печени по меньшей мере в 3000 раз выше, чем у самцов. Это различие сохраняется после орхидэктомии, произведенной даже в двухнедельном возрасте. Однако у самцов, кастрированных в 1-й день жизни, в возрасте 56 дней обнаруживают полную феминизацию обмена стероидов по пути 15β-гидроксилирования (рис. 30). Для сохранения мужского типа этой реакции неонатально кастрированному самцу достаточно ввести 1,45 мкмоль ТП сразу после операции. Следовательно, у новорожденных

самцов в физиологических условиях тестикулярные андрогены необратимо подавляют активность специфической для сульфатов 15β-гидроксилазной системы. Результаты этих опытов, а также данные авторов о влиянии постпубертатной гонадэктомии с последующим введением половых стероидов на характеристики рассматриваемой реакции показывают, что поведение 15β-гидроксилазной системы в реакциях превращения сульфатов андрогенов полностью совпадает с ее поведением по отношению к сульфатам кортикостерона.

В итоге систематического изучения гормональной регуляции активности гидрогеназ (редуктаз) и дегидрогеназ стероидов, содержащихся в печени крыс, Lax et al. (1975) тоже разделили их на три группы: андрогензависимые (микросомальные 3α- и 3β-оксистероиддегидрогеназы), эстрогензависимые (цитоплазматические 17β-оксистероиддегидрогеназа и Δ^4-5β-гидрогеназа) и проходящие половую гормонозависимую дифференциацию в неонатальном периоде развития (микросомальная Δ^4-5α-гидрогеназа).

В этой же лаборатории (Schriefers et al., 1972; Ghraf et al., 1972) исследовали влияние одноразовой инъекции 1,25 мг ТП или 300 мкг эстрадиола бензоата на 2-й или 4-й день после рождения на Δ^4-5α-гидрогеназу, гидроксилазы, 3α- и 3β-оксистероиддегидрогеназы и 20-кеторедуктазу, вовлеченные в обмен стероидов в печени взрослых самцов и самок крыс. Несмотря на вызываемые ТП и эстрадиола бензоатом типичные морфологические нарушения яичников, матки и надпочечников, у самок сохранялся свойственный нормальным животным этого пола характер ферментативной активности, что в случае введения ТП авторы связывают с антагонистическим действием эндогенных эстрогенов. Учитывая, что яичники новорожденных крыс еще не вырабатывают эстрогены, такое объяснение кажется нам недостаточно удовлетворительным. В то же время заслуживают внимания данные о том, что у самцов эстрадиола бензоат, инъецированный на 2-й день жизни, феминизировал характеристику активности части изученных ферментов. В частности, при инкубации микросом печени образование 6β-окситестостерона снижалось до уровня такового у нормальных самок, а образование 16α-окситестостерона, который обнаруживается только у нормальных самцов, вовсе прекращалось. Введение эстрогена самцам на 4-й день после рождения феминизировало активность только Δ^4-5α-гидрогеназы и гидроксилирующих ферментов.

Неонатальная эстрогенизация самцов не влияла на активность 7α-гидроксилазы тестостерона — фермента, не подверженного половой дифференциации. В связи с этим интересно отметить, что имеются доказательства существования раннего гормонального импринтинга для развития печеночной микросомальной 7α-гидроксилазы дегидроэпиандростерона (Tabei, Heinrichs, 1975).

По-видимому, с нарушениями половой дифференциации метаболизма тестостерона в печени неонатально эстрогенизирован-

ных или андрогенизированных крыс связаны изменения других характеристик динамики тестостерона — метаболического клиренса и полупериода биологической жизни тестостерона в циркулирующей крови (Kincl, Henderson, 1978).

Gustafsson, Stenberg (1976a) представили доказательства того, что в андрогензависимую дифференциацию обмена стероидов и регуляции секреции гонадотропных гормонов вовлечены разные механизмы. Введение дигидротестостерона новорожденным самкам крыс не вызывает у них в зрелом возрасте персистентный эструс и ациклическую секрецию гонадотропинов, но маскулинизирует метаболизм стероидов.

В раннем онтогенезе тестикулярные андрогены программируют не только базальный уровень активности ферментов метаболизма стероидов у взрослых животных, но и чувствительность ферментных систем к действию андрогенных гормонов (Gustafsson, Stenberg, 1974; Gustafsson et al., 1974), подобно тому как они предопределяют влияние стероидов на обмен веществ в придаточных половых органах. Благодаря этому многие ферментные системы печени самцов, кастрированных в зрелом возрасте, реагируют на воздействие андрогенов, в то время как у овариэктомированных самок они почти полностью ареактивны к андрогенам.

Роль гормонального программирования чувствительности печеночных ферментов отчетливо выявляется в опытах с введением ТП взрослым самцам крыс, которых кастрировали при рождении или в 2-недельном возрасте. В первом случае не удается обнаружить 2β- и 7α-гидроксилирования 5α-андростан-3α, 17β-диола в микросомальной фракции, во втором эти ферменты проявляют активность. У животных, кастрированных в 2-недельном возрасте, ТП повышает скорость 18-гидроксилирования 5α-андростан-3α, 17β-диола и 6β-гидроксилирования 4-андростен-3,17-диона соответственно в 2,9 и 2,6 раза, в то время как у неонатально кастрированных — только в 1,2 и 1,3 раза. Подобная закономерность выявляется и при исследовании 5α-редуктазной активности цитозольной фракции печени, которая в норме подавляется неонатальным воздействием тестикулярных андрогенов (негативный импринтинг). Под влиянием ТП у самцов зрелого возраста, кастрированных при рождении, она возрастает в 3,9 раза, однако у кастрированных в 2-недельном возрасте не только не увеличивается, но даже уменьшается на 20%.

Как видно из приведенных данных, в раннем онтогенезе андрогены программируют поведение даже тех ферментных систем, которые, по классификации Gustafsson et al. (1974), относятся к первой группе, т. е. базальная активность которых не зависит от гормонального импринтинга (2β-, 7β- и 18-гидроксилазы 5α-андростан-3α, 17β-диола).

Необходимость присутствия семенников у новорожденных самцов крыс для проявления в будущем способности тестостерона активировать реакции гидроксилирования в печени надпочечни-

кового андрогена — дегидроэпиандростерона и его превращения в 16-кетопроизводные, продемонстрировали Tabei, Heinrichs (1975). Нормальный уровень метаболических процессов у неонатально кастрированных самцов восстанавливался только в результате комбинированной заместительной андрогенотерапии — введения ТП в неонатальном, пубертатном и постпубертатном возрасте.

Из наблюдений Goldman et al. (1973) известно, что достаточно большие дозы ТП могут трансформировать женский тип обмена кортикостерона в мужской в печени взрослых самцов крыс-псевдогермафродитов с врожденной нечувствительностью тканей к андрогенам. Данный факт свидетельствует об отсутствии абсолютной рефрактерности ферментов метаболизма стероидов к постпубертатным влияниям стероидных гормонов у генетических самцов, которые в индивидуальном развитии не прошли стадию половой дифференциации. Это согласуется с приведенными в главе 1 сведениями о восстановлении реакции циклического гипоталамического центра секреции гонадотропинов на эстрогенную стимуляцию у андрогенстерильных самок и кастрированных в зрелом возрасте самцов в результате предварительной эстрогенизации. Следовательно, вызываемые дефицитом или избытком андрогенов нарушения половой дифференциации секреции гонадотропинов и обмена стероидных гормонов имеют обратимый характер.

В чем причина измененной чувствительности ферментов печени к андрогенам у животных с нарушенной половой дифференциацией? Попытки объяснить механизм программирования андрогенами этого процесса изменением концентрации циторецепторов тестостерона и других андрогенов не приводят к желаемому результату. В самом деле, если присутствие тестикулярных андрогенов в критическом периоде половой дифференциации необходимо для формирования андрогенчувствительных рецепторных систем печени, то как объяснить повышение под влиянием ТП 5β-редуктазной активности цитозола у неонатально кастрированных самцов и ее уменьшение у животных, кастрированных после завершения критического периода — в 2-недельном возрасте? С другой стороны, белки, специфически связывающие физиологически активный метаболит тестостерона в печени — андростендион,— присутствуют там и у самцов, и у самок, а концентрации метаболитов введенного в организм меченого тестостерона в ядрах клеток печени близки у обоих полов (Gustafsson et al., 1977). Анализируя эти соображения, Gustafsson et al. (1974) пришли к выводу, что гормональный импринтинг метаболизма стероидов осуществляется на транскрипционном и (или) трансляционном уровнях. Возможно, он сводится к организации определенного соотношения молекулярных форм микросомального цитохрома P-450, имеющих разные скорости метаболического оборота в реакциях гидроксилирования — быструю и медленную (Levin et al., 1975; Chung, 1977).

Из предшествующего изложения может сложиться впе-

чатление, что ранняя гормональная детерминация обмена стероидов в печени осуществляется непосредственно в этом органе. На самом деле это не так. Мы не стали бы посвящать данному вопросу специальную главу, если бы он тесным образом не был связан с половой дифференциацией мозга.

Прежде всего твердо установлено, что секс-специфические особенности метаболизма стероидов зависят от инкреторной деятельности гипофиза (Denef, 1974; Gustafsson et al., 1974; 1977, 1978; Lax et al., 1975; Schriefers et al., 1975; Skett, 1978). Гипофизэктомия крыс в возрасте 25—55 дней лишает их половых различий в активности ферментов, участвующих в обмене стероидов в печени. Если введение половых гормонов гонадэктомированным животным влияет на метаболические реакции, то у гипофизэктомированных крыс этот эффект не воспроизводится. Следовательно, гипофизарные факторы играют пермиссивную роль, т. е. необходимы для проявления метаболических эффектов андрогенов и эстрогенов. Поскольку изменения метаболических ферментов после удаления надпочечников и щитовидной железы не совпадают с таковыми у гипофизэктомированных крыс, можно полагать, что действие гипофиза на обмен стероидов в печени не опосредуется тиреоидными или кортикостероидными гормонами.

Активность 3-α, 3β- и 17β-оксистероиддегидрогеназ печени у гипофизэктомированных животных отличается от обнаруженной у гонадэктомированных животных. То же можно сказать о 3α-, 17β-оксистероидредуктазах и 5α-редуктазе, участвующих в метаболизме тестостерона. Срезы печени взрослых самцов крыс, кастрированных в 25-дневном возрасте, при инкубации с тестостероном синтезируют бóльшие количества 3α, 17β-диокси-5β-андростана и 3β, 17β-диокси-5α-андростана и меньше 3α, 17β-диокси-5α-андростана и 5α-дигидротестостерона, чем гонадэктомированные самки. Эти метаболические особенности исчезают у самцов после гипофизэктомии. Наряду с этим печень гипофизэктомированных самок, лишенных яичников, по сравнению с печенью гонадэктомированных самок синтезирует бóльшие количества первых двух и меньшие количества последних двух метаболитов тестостерона, что характерно для мужского типа обмена стероидов.

В аналогичных по замыслу экспериментах установлено маскулинизирующее действие гипофизэктомии и на другие реакции метаболизма стероидов в печени самок — полное исчезновение 15β-гидроксилирования стероидных сульфатов, интенсификация 2α-, 2β-, 7β- и 18-гидроксилирования 5α-андростан-3α, 17β-диола, 6β- и 16α-гидроксилирования 4-андростен-3,17-диона, а также активности 3β- 17α-оксистероидредуктаз и 5β-редуктазы этого стероидного субстрата. У самцов крыс гипофизэктомия мало влияет на обмен 4-андростен-3,17-диона в печени, если не считать уменьшения активности 5α-редуктазы андростендиона.

Результаты этих и других работ привели к двум важным выводам. Во-первых, влияние гипофиза на секс-специфические особенности обмена стероидов в печени может в ряде случаев осуществляться минуя половые железы в качестве посредника. Во-вторых, прямые гипофизарные влияния выражаются в феминизации метаболизма стероидов за исключением 5α-редуктазной реакции и, следовательно, логично предположить существование некоего феминизирующего фактора гипофизарного происхождения (Gustafsson et al., 1974).

Хотя Kramer, Colby (1976), Rumbaugh, Colby (1979) сообщили о феминизации обмена стероидов в печени самцов крыс под влиянием соматотропина, попытки других авторов отождествить феминизирующий фактор с одним из известных гормонов гипофиза или их сочетанием не увенчались успехом (Gustafsson, Stenberg, 1975, a, b; Lax et al., 1975). Введение гонадэктомированным крысам обоего пола ЛГ и пролактина не влияет на активность ферментов стероидного метаболизма, а у гонадэктомированных самок ФСГ маскулинизирует ее. Возможно, некоторые из присущих самцам особенностей обмена обязаны своим происхождением более высокому уровню циркулирующего в крови ФСГ по сравнению с самками.

Судя по способности увеличивать активность 5α-редуктазы андростендиона in vitro в первичной монослойной культуре нормальных гепатоцитов или в культуре опухолевых клеток печени, феминизирующий эффект ни одного из добавленных в культуральную среду стандартных препаратов гипофизарных гормонов в сопоставимых концентрациях не превышает 15% феминизирующего действия экстракта гипофиза самок крыс. В этих условиях соматотропный гормон не оказывает заметного действия.

По данным авторов этих исследований (Gustafsson et al., 1977; Mode et al., 1978), феминизирующий фактор содержится в гипофизе как у самок, так и у самцов. Он депонируется в гранулах с плотностью 1,13 и 1,17 г/см^3 в отличие от гонадотропинов, локализованных в гораздо более плотных гранулах. В гипофизе самок крыс встречается вне гранул в растворенной форме. Характеризуется высокой термостабильностью. По результатам гелевого электрофореза и хроматографии на сефадексе G-75 и биогеле P-10, это вещество имеет молекулярную массу порядка 20 000 дальтон и несколько других молекулярных форм с молекулярными массами около 11 000, 4000 и 2500 дальтон. Изоэлектрическая точка 8,3, коэффициент седиментации в градиенте плотности сахарозы ~2S. По мнению авторов, данное вещество является новым гормоном гипофиза, который они назвали феминотропином.

Нам представляется, что на данном этапе исследований предложенное наименование гипотетического гормона может быть принято как условное. Для признания реального существования феминотропина необходимы дополнительные доказательства, касающиеся обнаружения его в циркулирующей крови, непричаст-

ности к известным гормонам гипофиза и др. Как признают сами авторы гипотезы (Gustafsson et al., 1977; Mode et al., 1978), образование феминотропина очень тесно ассоциировано с образованием пролактина и, возможно, происходит в одних и тех же клетках (маммотрофах). В выделенных ими препаратах феминотропина присутствуют кортикотропин и пролактиноподобная активность.

Skett et al. (1978) удаляли гипофиз у 7—56-дневных самок крыс и пересаживали его под капсулу почки взрослым гипофизэктомированным самцам. Гипофиз, изъятый у донора в возрасте 35 дней и старше, вызывал у реципиента феминизацию метаболизма стероидов в печени, что согласуется со временем обнаружения половых различий в обмене стероидов в ходе индивидуального развития крысы. Исследователи полагают, что феминизирующий фактор начинает выделяться гипофизом с 28-го дня жизни.

По предположению Gustafsson et al. (1977), основанному на результатах изучения метаболизма стероидов в печени у гипофизэктомированных и гонадэктомированных животных, гипофиз самцов является источником другого фактора — маскулинизирующего, продукция которого индуцируется тестикулярными андрогенами.

Denef (1974), Gustafsson, Stenberg (1976b) обнаружили, что гипофиз взрослого самца крысы, пересаженный под капсулу почки гипофизэктомированных и гонадэктомированных самца или самки, оказывает феминизирующее воздействие на стероидный метаболизм. Следовательно, гипофиз самцов тоже содержит феминотропин, но для сохранения мужского типа обмена стероидов необходима его анатомическая и функциональная связь с регуляторными механизмами центральной нервной системы, благодаря которой у самцов тормозится секреция феминотропина. В этом отношении регуляция секреции феминотропина напоминает гипоталамическую регуляцию секреции пролактина, существенным компонентом которой является пролактин-ингибирующий фактор гипоталамуса (пролактостатин).

Гипотетический фактор гипоталамуса, тормозящий выделение феминотропина, Gustafsson et al. (1977) назвали феминостатином. По их мнению, сущность раннего гормонального импринтинга обмена стероидов в печени самцов состоит в угнетающем воздействии тестикулярных андрогенов на гипоталамический центр, ответственный за секрецию феминостатина. Тем самым постулируется существование в организме функциональной метаболической системы гипоталамус — гипофиз — печень. Заметим, что в теоретической эндокринологии существование аналогичной системы соматотропной регуляции обмена веществ (соматостатин — соматотропин — соматомедин) уже стало признанным фактом.

Gustafsson et al. (1976a, 1978), Gustafsson, Magnus (1976) представили весьма убедительные доказательства гипоталамической

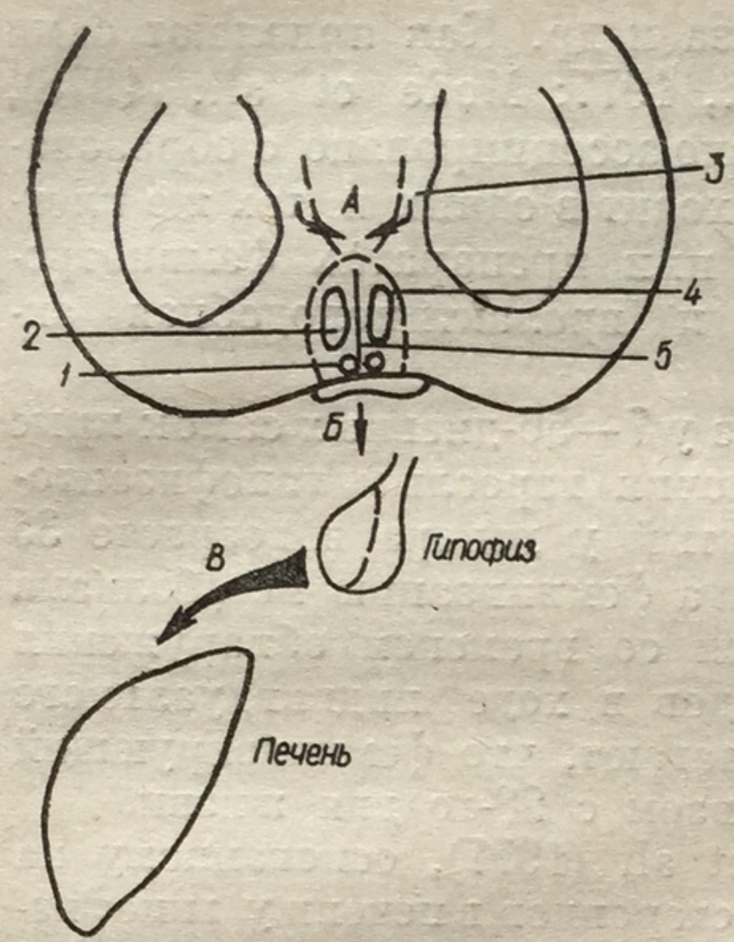


Рис. 31. Схема нейроэндокринной регуляции секс-специфических особенностей обмена стероидов в печени крыс (по Gustafsson et al., 1978):

А — внегипоталамические влияния, *Б* — секреция феминостатина; *В* — секреция феминотропина, *1* — супрахиазматическое ядро, *2* — переднегипоталамическое ядро, *3* — полосатое тело, *4* — зона повреждения, *5* — третий желудочек. Пунктирной линией обозначены области ЦНС, предположительно контролирующие секрецию феминостатина.

и внегипоталамической нервной регуляции половых различий обмена стероидных гормонов в печени. Обширное электролитическое разрушение гипоталамуса, включающее срединное возвышение, не влияет на характеристику ферментативной активности во фракциях микросом и супернатанта 105 000 × *g* гомогената печени у самок крыс. У самцов же спустя неделю после повреждения обнаружена феминизация стероидного обмена, которая выражается в появлении активности 15β-гидроксилазы 5α-андростан-3α, 17β-диола 3,17-дисульфата, интенсификация восстановления андростендиона в 5α-положении и уменьшении активности ряда гидроксилирующих ферментов.

В опытах с избирательным повреждением определенных участков мозга удалось более точно определить локализацию нервных структур, ответственных за секрецию феминотропин-ингибирующего фактора. В этих исследованиях критерием женского типа обмена стероидов служила высокая 15β-гидроксилазная активность микросомальной фракции.

Радиочастотная деафферентация медиально-базального гипоталамуса от преоптико-переднегипоталамической области индуцирует 15β-гидроксилазную активность в печени самцов, т. е. феминизирует метаболизм стероидов. Следовательно, центр регуляции метаболизма стероидов и возможный локус гормонального импринтинга расположен вне гипофизотропной области гипоталамуса и, таким образом, не совпадает с предполагаемым центром регуляции секреции пролактина. Дискретное разрушение определенных зон рострального гипоталамуса позволило установить, что центр регуляции секреции феминостатина находится в перивентрикулярной области, в каудальном направлении от супрахиазматического ядра.

Билатеральное повреждение striae terminalis, захватывающее в медиальном направлении переднюю комиссуру, приводит к умеренной феминизации обмена стероидов, указывая на вовлечение в регуляцию секреции феминостатина внегипоталамических вышележащих нервных образований (рис. 31).

Таким образом, половые различия обмена стероидных гормонов в печени являются одним из проявлений влияния половых стероидов на дифференциацию мозга. Нельзя исключить возможность раннего гормонального программирования обмена стероидов и в других органах. В гипофизе самок крыс 2-недельного возраста 5α-редуктазная активность выше, чем у самцов, а у взрослых животных наоборот. Неонатальная кастрация самцов и андрогенизация самок стирают эти различия (Poppe et al., 1974; Massa et al., 1974). Хотя добавление в инкубационную среду синтетического ЛГ-РГ не влияет на образование в гипофизе 5α-восстановленных метаболитов, вопрос об участии гипоталамуса в половой дифференциации этих процессов остается открытым.

Глава 5

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ

ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Поведение, связанное с размножением, представляет собой сложную совокупность условно- и безусловнорефлекторных актов. Диморфизм полового поведения в значительной степени определяется степенью чувствительности нервных центров к экстеро- и интероцептивным стимулам, а также к действию половых гормонов.

Благодаря бисексуальной организации нервных механизмов полового поведения самцы и самки млекопитающих наряду с типичным для данного пола поведением могут проявлять черты сексуального поведения, свойственного противоположному полу. Полагают, что у нормальных самцов порог чувствительности нейроэндокринного центра мужского полового поведения к эротизирующему действию половых стероидов ниже, чем центра женского типа поведения, а у самок наоборот.

Активизирующее влияние андрогенов и эстрогенов на половую активность млекопитающих отчетливо проявляется в зависимости последней от насыщенности организма половыми гормонами. У самок крыс, например, стремление к самцу и готовность к копуляции проявляются лишь во время течки, что связывают с сочетанным возбуждающим влиянием достаточно высокого уровня эстрогенов и прогестерона на сенсибилизированные к ним нервные структуры. Даже высокая степень «кортикализации» полового поведения у человека и обезьян не исключает важной роли гормональных механизмов (см. Милнер, 1973).

Уровень половых стероидов на ранних стадиях индивидуального развития формирует (организует, программирует) многие важнейшие стороны полового поведения зрелой особи, и прежде всего реактивность нервных центров к активирующему действию гормонов гонад. Это и составляет сущность половой дифференциации поведения в раннем онтогенезе. Некоторые аспекты этой проблемы уже рассматривались в главе 1. Прежде чем перейти к более подробному ее освещению, необходимо уточнить три момента

Во-первых, оперируя понятием «нервный половой центр», мы не имеем в виду какой-то строго ограниченный участок цен-

тральной нервной системы, хотя, бесспорно, регуляция поведенческих реакций, связанных с размножением, соотносится с определенными нервными образованиями. Современная нейрофизиология рассматривает нервный центр как функционально-динамическую многоуровневую структуру в противовес анатомо-локалистическому толкованию. Анализ этого вопроса применительно к нервному половому центру представлен в руководстве «Общая сексопатология» (1977).

Во-вторых, в аспекте половой дифференциации нас прежде всего должна интересовать нейрогуморальная составляющая копулятивного цикла, которая, как пишут авторы указанного руководства, «связана с деятельностью глубоких структур мозга и всей системы эндокринных желез, обеспечивает выраженность полового влечения и соответствующую возбудимость всех отделов нервной системы, регулирующих половую деятельность» («Общая сексопатология», с. 155).

В-третьих, концепция бисексуальности поведения и гормональной детерминации порога чувствительности нервных центров к половым стероидам и нервным стимулам позволяет рассматривать дифференциацию поведения как процесс, определяющий количественные характеристики функционирования этой системы, а не как ведущий к полной утрате ее качественных характеристик (Davidson, 1974). Рефрактерность нервных структур, ответственных за гетеротипическое по отношению к данному полу поведение, к эротизирующему действию половых стероидов является скорее относительной, чем абсолютной. Так, например, применение больших доз эстрогена может преодолеть рефрактерность женского полового центра у самцов крыс и вызвать у них достаточно выраженную лордозную реакцию. Таким образом, в критическом периоде дифференциации мозга стероиды гонад формируют нейроэндокринную предрасположенность к определенным формам поведения, которая проявляется лишь в условиях адекватной гормональной стимуляции.

После этих предварительных замечаний перейдем к рассмотрению фактов, свидетельствующих о необходимости раннего воздействия андрогенов тестикул для полноценного формирования мужского полового поведения у взрослых самцов. Пролить свет на этот вопрос помогли наблюдения над поведенческими реакциями крыс, которых кастрировали вскоре после рождения, в условиях заместительной гормонотерапии (Young et al., 1964; Grady et al., 1965; Feder, Whalen, 1965; Dörner, 1967, 1972; Nadler, 1969; Hendricks, 1972; Södersten, Hanson, 1978).

Кастрация самцов крыс, произведенная не позже 10-го дня жизни, приводит у взрослых животных к нейроэндокринной мужской гомосексуальности, которая выявляется на фоне заместительного введения как эстрогенов, так и андрогенов (инъекции ТП или имплантация семенников). Независимо от характера вводимого стероидного гормона такие самцы при контакте с нормаль-

ными самцами гораздо чаще приходят в состояние сексуального возбуждения, чем при контакте с самками. Несмотря на стимуляцию ТП, они полностью или частично утрачивают способность к эякуляции и интромиссии (введение penis во влагалище), хотя сохраняют способность к маунтингу, т. е. покрытию самок, находящихся в состоянии течки.

Так, по наблюдениям Nadler (1969), среди неонатально кастрированных самцов 60% покрывали самок, что не отличалось от контрольной группы крыс. Число покрытий за время тестирования в обеих группах было одинаковым: 32,5 ± 5,5 и 34,9 ± ± 2,0 соответственно. В то же время число интромиссий уменьшилось у неонатально кастрированных крыс с 11,3 ± 0,9 до 3,8 ± 0,7, что по отношению к числу покрытий составляет 35,3 и 10,2%.

В ответ на последовательное введение эстрадиола бензоата и прогестерона неонатально кастрированные самцы принимают позу лордоза, т. е. прогибают вниз спину, приподнимают таз и отводят хвост в сторону, как это делают нормальные самки в стадии эструса при встрече с сексуально активным самцом. Лордозную реакцию на гормональную стимуляцию обнаруживают и у 30% нормальных самцов, но в группе неонатально кастрированных животных она наблюдается в 100% случаев, как у нормальных самок в стадии течки. Усиление женского типа поведения у самцов, кастрированных при рождении, отмечено и тогда, когда заместительную андрогенотерапию (ТП) проводили с 14-го до 60-го дня жизни. Удаление тестикул после 10-го дня постнатального развития почти не влияет на характеристики копулятивного цикла.

До тех пор пока не завершилась дифференциация полового поведения, т. е. в течение 6—10 дней после рождения, единственная инъекция ТП или тестостерона бензоата полностью предотвращает повышение реактивности нервных структур, ответственных за женское половое поведение у взрослых самцов в условиях активирующего воздействия эстрадиола и прогестерона. Одновременно ранняя андрогенизация способствует усилению признаков мужского полового поведения. Таким самцам на фоне заместительной андрогенотерапии удаются эякуляции и интромиссии. Интересно, что и эстрогены, вводимые неонатально кастрированным самцам, маскулинизируют их поведение, в частности стимулируют эякуляции. То, что именно центральная нервная система формирует гомосексуальность у неонатально кастрированных самцов, подтверждается ее исчезновением в результате стереотаксической деструкции вентромедиальной области гипоталамуса.

Кастрация новорожденных самцов золотистых хомячков также демаскулинизирует их поведение в зрелом возрасте (Swanson, 1970). Введение тестостерона или андростендиона до окончания критического периода дифференциации способствует сохранению сексуального поведения по типу самца, в частности восстанавлива-

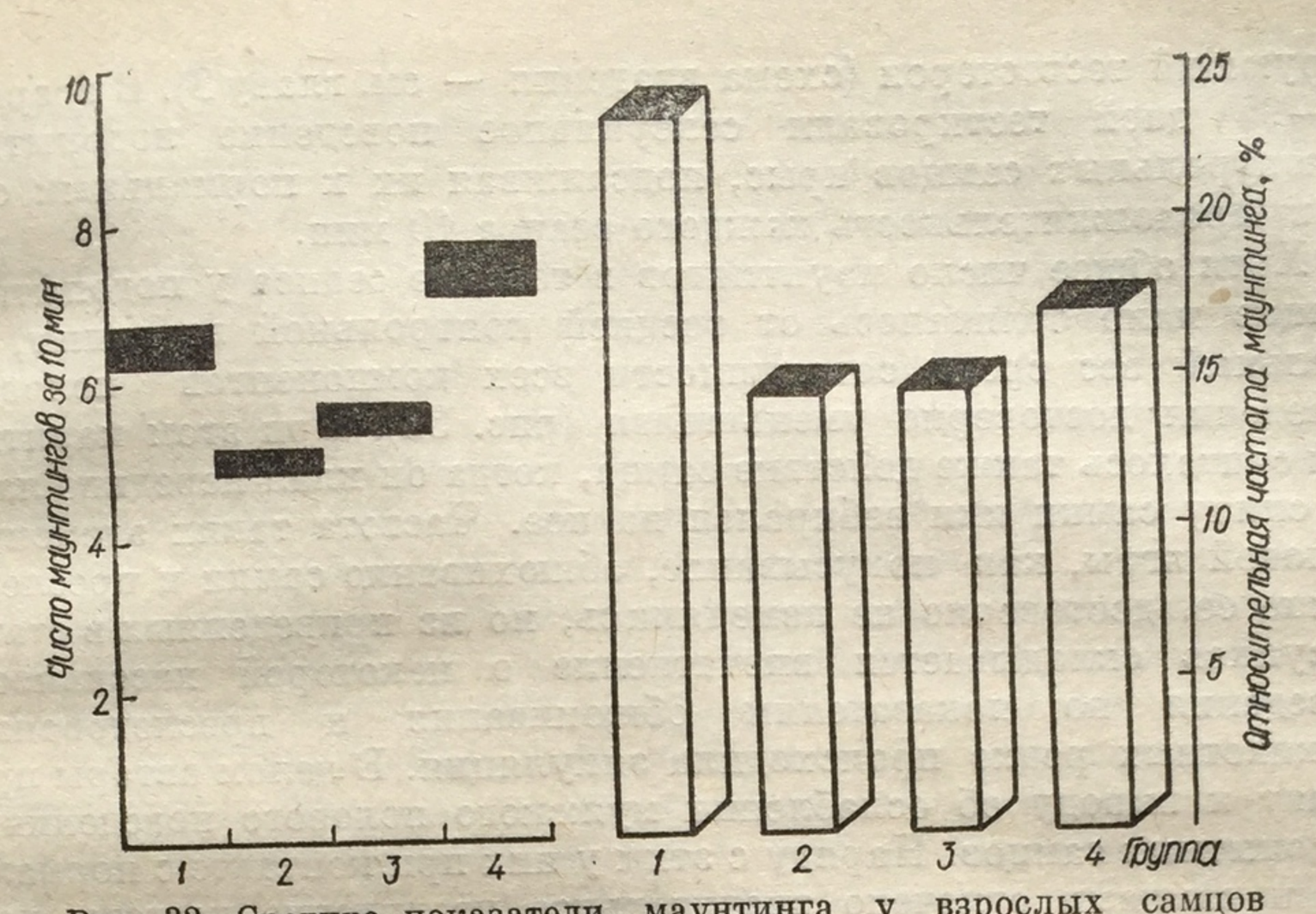


Рис. 32. Средние показатели маунтинга у взрослых самцов крыс, обработанных антисывороткой к тестостерону в период внутриутробного и раннего постнатального развития (по Gupta, 1978):

1 — контроль, *2* — введение антисыворотки на 15-й день беременности, *3* — то же на 3-й день после рождения, *4* — то же на 16-й день беременности и на 5-й день после рождения.

ет частоту интромиссий и эякуляций до уровня нормальных животных (Tiefer, Johnson, 1975; Coniglio, Clemens, 1976). Однако даже продолжительное введение ТП (в течение 32 дней) взрослым самцам хомячков, кастрированных при рождении, не восстанавливает способность к маунтингу, и они крайне редко покрывают самок. Частота полноценных лордозных реакций относительно частоты покрытий на фоне сочетанного применения эстрадиола бензоата и прогестерона у них почти столь же высока (67,3%), как у овариэктомированных самок в аналогичных условиях опыта (74,0%). Чрезвычайно интересно, что нервный центр женского полового поведения у неонатально кастрированных самцов хомячков возбуждается не только женскими, но и мужскими половыми гормонами. Если у овариэктомированных самок введение ТП полностью подавляет лордозный рефлекс, то у неонатально кастрированных самцов он зарегистрирован в 22% случаев числа покрытий их нормальными самцами (на фоне 32-дневной обработки эстрадиола бензоатом — в 37,7% случаев) (Johnson, 1975).

В связи с тем что гонадэктомия новорожденных животных создает постоянный дефицит андрогенов, а заместительная андрогенотерапия не всегда адекватна физиологическим потребностям организма, представляется интересным проследить, как изменяется поведение самцов после кратковременного ослабления андрогенных влияний на развивающийся мозг. В уже упоминавшейся работе Gupta (1978) для достижения этой цели использована антисыворотка к тестостерону, инактивирующая цирку-

лирующий тестостерон (схема введения — см. главу 2). В возрасте 90—95 дней тестировали сексуальное поведение подопытных и контрольных самцов крыс, подсаживая их к нормальным самкам. Продолжительность каждого сеанса 10 мин.

Хотя общее число маунтингов в течение сеанса у подопытных самцов мало отличалось от средней контрольной величины, их удельный вес среди совокупности всех компонентов полового поведения достоверно уменьшился (рис. 32). При этом маунтингом считалось также действие самца, когда он клал передние лапы на спину самки или взбирался на нее. Частота таких элементов половой игры, как покусывание, обнюхивание самки и преследование ее, достоверно не изменялась, но из приведенных в статье рисунков складывается впечатление о некоторой пассивности поведения по показателям обнюхивания и преследования. У животных редко происходила эякуляция. В целом авторы приходят к выводу об ослаблении мужского полового поведения у подопытных самцов. Наряду с этим у них при контакте с нормальными самцами отмечено значительное увеличение частоты лордозных реакций (без предварительного введения эстрогенов и прогестерона), которые у контрольных самцов наблюдались крайне редко.

В этой же работе сообщается об аналогичных по характеру, но несколько менее выраженных изменениях мужского и женского полового поведения у самцов, которым в возрасте 3 и 5 дней вводили по 0,1 мл антигонадотропиновой сыворотки, полученной иммунизацией кроликов препаратом ЛГ. Если у контрольных самцов крыс реакция лордоза при контакте с нормальным самцом возникала в 2 случаях из 100, то у обработанных в неонатальном периоде антисывороткой к ЛГ — в 62 случаях.

Результаты исследования подтверждают более ранние наблюдения Goldman et al. (1972), изучавших половое поведение у взрослых самцов крыс, которым трижды на протяжении первых пяти дней после рождения вводили антигонадотропиновую сыворотку, а накануне тестирования лордозной реакции — эстроген в сочетании с прогестероном. Спаривательная активность животных была резко сниженной: за 30-минутный период тестирования среднее число интромиссий по сравнению с контролем снижалось с 12,8 до 1,9, число эякуляций — с 1,6 до 0,1; латентный период покрытия возрастал с 56 до 246 с, интромиссии — с 186 до 1430, эякуляции — с 1074 до 1751 с. Важнейший показатель женского полового поведения — коэффициент лордоза (процентное отношение числа лордозных реакций к числу покрытий) у 10 из 14 подопытных самцов превышал 70%, а среди контрольных животных только у одного из 14 он превышал 30%. Причиной демаскулинизации и феминизации поведения после введения антигонадотропиновой сыворотки является уменьшение продукции андрогенов в тестикулах в критическом периоде ПДМ.

Еще одним эффективным способом временной блокады воздействия эндогенных андрогенов на мозг для изучения дифференциации полового поведения является применение периферических антагонистов тестостерона. Антиандрогены, блокируя циторецепторы тестостерона в центральной нервной системе, предотвращают дефеминизацию полового поведения у генетических самцов (Neumann, Elger, 1966; Neumann, Steinbeck, 1974; и др.).

Генетические самцы крыс-псевдогермафродитов, которые подверглись воздействию ципротерона ацетата в течение 10 дней до рождения и первых трех недель постнатальной жизни, после кастрации и подсадки яичников в зрелом возрасте проявляют высокую рецептивность по отношению к нормальным самцам. Подобно нормальным самкам, они сопротивляются попыткам нормальных самцов к спариванию, если не находятся в фазе вагинального эструса. Когда же у них наступает вагинальный эструс, они спариваются с нормальными самцами и частота лордозных реакций у них не отличается от таковой у нормальных самок. Высокая она и у самцов, матерям которых вводили ципротерона ацетат с 10-го по 22-й день беременности и поведение которых оценивали после кастрации с последующим введением эстрадиола бензоата и прогестерона (Ward, 1972).

Stewart, Kaczender-Henrik (1971) исследовали копулятивное поведение взрослых самцов крыс, которые подвергались воздействию антиандрогена в течение пяти дней до рождения и трех недель после него. Они не обнаружили существенных отклонений, за исключением уменьшения частоты интромиссий и эякуляций. Последнее могло быть связано с недоразвитием органов репродуктивного тракта у подопытных животных. Поэтому более убедительна информация о значительном нарушении структуры копулятивного цикла и снижении плодовитости до 16% у самцов с нормально сформированными гениталиями (за исключением некоторого недоразвития penis), получавших на протяжении первых двух недель жизни подкожные инъекции ципротерона ацетата в дозе 2 мг ежедневно (Neumann, Steinbeck, 1974). Такие самцы ведут себя пассивно, находясь среди нормальных самок, частота маунтинга у них снижена вдвое. Они нередко подходят к самке со стороны головы или сбоку, но даже правильный маунтинг редко завершается нормальной интромиссией. Перинатальная обработка ципротерона ацетатом тормозит проявление черт мужского полового поведения, активируемого андрогенами, у взрослых самок крыс (Stewart, Kaczender-Henrik, 1971; Ward, Renz, 1972).

По сообщению Clemens et al. (1979), усиление признаков мужского сексуального поведения (маунтинг и др.) у самок крыс, которые в период внутриутробного развития находились в матке рядом с плодами-самцами, предотвращается введением их матерям во второй половине беременности нестероидного антиандрогена флутамида.

Активирующее влияние ТП на мужское сексуальное поведение взрослых самцов морских свинок, матерям которых с 28-го по 58-й день беременности вводили ципротерона ацетат (по 20 мг в день), ослаблено по сравнению с нормальными животными. У них снижена частота интромиссий и эякуляций. Однако в отличие от крыс у обработанных ципротерона ацетатом самцов морских свинок после кастрации и сочетанного введения эстрогена и прогестерона в зрелом возрасте не выявляются лордозные реакции, что указывает на сохранение эффекта дефеминизации (Goldfoot et al., 1971).

В литературе почти нет сведений о ПДМ у собак. Тем бо́льшую ценность представляют немногочисленные наблюдения о дезорганизации мужского полового поведения у кобелей-псевдогермафродитов, испытавших воздействие ципротерона ацетата во время внутриутробного развития и первых двух недель после рождения (Neumann et al., 1970).

На основании приведенных наблюдений можно с уверенностью заключить, что формирование полноценного мужского поведения у самцов млекопитающих требует достаточного уровня тестикулярных андрогенов в критической фазе дифференциации мозга. По мнению Whalen (1974), сущность андрогензависимой ранней детерминации сексуального поведения у самцов состоит не столько в организации мужского типа поведения (маскулинизация), сколько в подавлении женского типа (дефеминизация).

Однако в литературе имеется немало данных об усилении копулятивных реакций у самцов, развитие которых в раннем онтогенезе происходило в условиях повышенного уровня андрогенов. Так, например, введение 1 мг ТП мышам-самцам на 3-й день жизни увеличивает у них в 3-месячном возрасте число подходов к самкам, частоту копуляций и сокращает латентный период (Vale et al., 1974). Dörner (1972), Götz et al. (1974) наблюдали гиперсексуальность у неонатально андрогенизированных самцов крыс. Несмотря на некоторое недоразвитие генитальных органов и уменьшение уровня тестостерона в плазме крови в два раза, половозрелые самцы, которым на 5-й день жизни инъецировали 1 мг ТП, в общении с нормальными самками обнаружили повышенную частоту маунтинга (в полтора раза) и нормальное число эякуляций. Даже при тяжелом гипогонадотропном гипогонадизме, развившемся в результате введения ТП в 1-й день жизни и характеризующемся выраженной мужской гипосексуальностью, заместительная андрогенотерапия не только восстанавливает половую активность животных, но и выявляет отчетливую гиперсексуальность, свидетельствующую о гипермаскулинизации полового центра.

Таким образом, уровень сексуальной активности по типу самца зависит от двух главных факторов — андрогенной насыщенности организма в критическом периоде ПДМ и гормональной

активности гонад в зрелом возрасте. Интересно отметить, что андростендион в количествах, превышающих физиологический уровень, не препятствует дифференциации копулятивного поведения у самцов крыс (Gilroy, Ward, 1978).

Усиление гомотипического сексуального поведения отмечено и у неонатально андрогенизированных самцов золотистых хомячков. Всего лишь 1 мкг ТП, введенный через 24 ч после рождения, облегчает в зрелом возрасте маунтинг и интромиссии. Увеличение дозы ТП до 5 мкг резко угнетает поведение по типу самки, тестируемое по частоте лордозных реакций. Авторы этих наблюдений заключают, что нервные механизмы, опосредующие поведение по типу самца, более чувствительны к воздействию андрогенов в раннем онтогенезе, чем опосредующие поведение по типу самки (Debold, Whalen, 1975).

По мнению Swanson et al. (1974), мозг самцов золотистых хомячков в ходе индивидуального развития не полностью дефеминизируется собственными тестикулярными андрогенами. В то время как у кастрированных в зрелом возрасте самцов после введения эстрадиола бензоата и прогестерона или имплантации яичников развивается выраженное лордозное поведение, единственная инъекция 10 мкг ТП новорожденному самцу хомячка почти полностью подавляет лордозные реакции. У самцов, обработанных при рождении 300 мкг ТП, в зрелом возрасте сохраняется только мужское сексуальное поведение (маунтинг), причем даже в тех случаях, когда хомячков кастрировали и вводили им эстрадиола бензоат в сочетании с прогестероном.

Продолжая рассмотрение вопроса о роли андрогенов в дифференциации нервного субстрата полового поведения, обратимся к результатам опытов на самках млекопитающих. Именно в этих опытах получены наиболее важные факты о дефеминизирующем действии мужских половых гормонов в критическом периоде ПДМ.

Нервный центр полового поведения самок крыс чутко реагирует на циклические колебания уровня овариальных гормонов в крови. Благодаря этому при общении с самцами обнаруживаются соответствующие циклические изменения половой рецептивности самок. Эти колебания половой активности исчезают после овариэктомии взрослых животных, но восстанавливаются заместительной эстрогенотерапией. Ранняя андрогенизация самок настолько нарушает их половое поведение, что введение половых гормонов после овариэктомии не восстанавливает нормальной картины (Meyerson, 1975).

Широко известен факт нейроэндокринной предрасположенности неонатально андрогенизированных самок крыс к проявлению гипо-, би- или гомосексуальности. При активации экзогенными андрогенами в постпубертатном периоде они обнаруживают преимущественно гомосексуальное, т. е. гетеротипическое поведение вплоть до полной его инверсии (Dörner, 1972, 1976).

Поведенческие эффекты ранней андрогенизации зависят от дозы андрогена. Если доза ТП не слишком велика (20 мкг одноразово), то поведение самок в зрелом возрасте отличается выраженной бисексуальностью: андрогенизированная крыса ведет себя в общении с активными самцами как нормальная самка, в общении же с самками в эструсе — как самец.

Meyerson, Lindström (1971) изучали выбор андрогенстерильными крысами партнера и стремление к самцам в условиях поиска в открытом поле, преодоления препятствия (электрический удар) и выбора огражденного поля. Неонатально андрогенизированные самки проявляли стремление к сексуальным контактам с нормальными самками и кастрированными самцами.

Ослабление половой рецептивности самок крыс вследствие пре- или ранней постнатальной андрогенизации установлено в многочисленных экспериментах (Dörner, Fatschell, 1970; Gorski, 1971; Luttge, Whalen, 1970; Södersten, 1973, 1976; и др.). Повышенная частота маунтинга, интромиссий и других форм сексуального поведения, которые присущи нормальным самцам,— типичные проявления нарушений ПДМ, обусловленных введением ТП новорожденным самкам. Для обнаружения потенциальной способности андрогенизированных самок к мужскому копулятивному поведению их кастрируют и в течение нескольких дней вводят ТП. По данным Nadler (1969), у пренатально андрогенизированных крыс эти реакции выявляются в 2—9 раз чаще, чем у нормальных самок. Согласно наблюдениям этого же автора коэффициент лордоза, регистрируемый в условиях заместительной терапии эстрадиола бензоатом и прогестероном, у пренатально андрогенизированных самок равен 71,7 ± 9,8%, у интактных — 92,9 ± 3,4%. Число животных, у которых обнаруживали лордозную реакцию, уменьшилось на 10%.

Nikels (1976) показал, что яичники новорожденных самок крыс защищают центры полового поведения от повреждающего действия андрогенов в критическом периоде ПДМ. Снижение половой рецептивности у взрослых самок, которым на 3-й день жизни инъецировали 100 мкг ТП, было особенно резким, если предварительно (в 1-й день жизни) у них удаляли яичники. У андрогенизированных животных, овариэктомированных в пост-пубертатном возрасте, снижение не было столь выраженным.

Brown-Grant (1975) предпринял попытку подвергнуть ревизии вывод об угнетающем влиянии раннего введения больших доз половых стероидов на лордозное поведение самок крыс. Он обнаружил необычно высокий коэффициент лордозных реакций у самок крыс нескольких линий, получавших 1,25 мг ТП на 4-й день после рождения, когда сравнивал результаты с лордозным поведением интактных взрослых крыс. Андрогенстерильные крысы отличались низкой чувствительностью к экзогенным стероидам, в особенности к прогестерону. Облегчающее действие прогестерона на возникновение лордоза у овариэктомированных и

примированных эстрадиола бензоатом андрогенизированных самок было слабо выражено. Автор заключил, что выявленное другими исследователями угнетение лордозного поведения в аналогичных условиях опыта связано с изменением реактивности к экзогенным стероидам и не совсем точно отражает истинную картину сексуального поведения. Особенностью данного исследования является удлинение продолжительности одного тест-сенса до 20 мин (обычно тестирование проводят в течение 10 мин). Выяснилось, что в течение первых 10 мин вследствие подавления половой рецептивности андрогенизированных животных число попыток спаривания значительно уменьшено, что и является, по мнению Brown-Grant (1975), причиной ослабления лордозного поведения. Однако в условиях 20-минутного сеанса половая активность возрастает и благодаря этому удается обнаружить достаточно высокий коэффициент лордозных реакций. Таким образом, тестирование в течение сравнительно небольшого отрезка времени вполне пригодно для выявления сниженной половой рецептивности андрогенстерильных самок крыс, но не адекватно выяснению способности животных реагировать принятием лордозной позы при покрытии самцом.

Следует согласиться с тем, что характеристика сексуального поведения в значительной степени определяется особенностями экспериментальной методики. Вместе с тем приведенные результаты не отрицают факта угнетения женского полового поведения у самок, подвергшихся воздействию высокой дозы андрогена в критической фазе дифференциации мозга.

Весьма убедительные данные о модификации полового поведения в результате раннего воздействия андрогенов на развивающийся мозг получены в опытах на самках золотистых хомячков (Swanson, 1966; Paup et al., 1972; Swanson et al., 1974; Debold, Whalen, 1975; Johnson, 1975; Payne, 1976). В отличие от самок крыс, которые обнаруживают маскулинизацию поведения даже после однократной инъекции ТП в 10-дневном возрасте, хомячки к этому возрасту уже завершают дифференциацию центров сексуального поведения. Для повреждения этого процесса у новорожденных самок хомячков требуются бóльшие дозы андрогена, чем у крыс и мышей. Еще одна отличительная особенность самок хомячков заключается в том, что после овариэктомии в постпубертатном возрасте и введения больших доз ТП они обычно не обнаруживают признаков полового поведения самца, как это наблюдается у самок крыс и мышей.

Тем более демонстративны наблюдения о возникновении выраженного транс-сексуального поведения по типу самца у неонатально андрогенизированных самок золотистых хомячков. Причем реакция маунтинга у них после овариэктомии активируется не только ТП, но и овариальными стероидами. Для маскулинизации поведения (маунтинг) и его дефеминизации (ослабление лордоза) достаточно однократно ввести самке хомячка при рождении 10 мкг ТП

В общении с нормальными самками, находящимися в стадии течки, андрогенизированные самки проявляют копулятивные реакции по типу самца и в том случае, если заместительная стероидная терапия не проводится.

По данным Johnson (1975), взрослые хомячки-самки, получившие 300 мкг ТП на 4-й день после рождения, будучи овариэктомированными в 2-месячном возрасте и примированными эстрадиола бензоатом, по частоте лордозных реакций не отличаются от самок, не получавших ТП. Дополнительное введение прогестерона выявляет несколько сниженную частоту лордоза. В том случае, когда вместо овариальных стероидов взрослым самкам вводят ТП, лордоз также обнаруживается, но в 15—20 раз реже (у самок, не получавших ТП в неонатальном возрасте, этого не бывает). В условиях заместительной андрогенотерапии неонатально андрогенизированные и овариэктомированные самки хомячков в 23 раза чаще покрывают нормальных самок, чем контрольные животные. Длина фаллуса у них не намного меньше таковой у неонатально кастрированных самцов и позволяет осуществлять интромиссии. Примерно такое же стимулирующее действие на мужское половое поведение оказывает заместительная терапия эстрадиола бензоатом и еще более выраженное — при сочетании последней с прогестероном.

Эти опыты свидетельствуют об относительной автономности дифференциации нервных субстратов, ответственных за секс-специфические поведенческие акты. В самом деле, легко видеть, что нервные механизмы, опосредующие лордозную реакцию, у неонатально андрогенизированных хомячков сохраняют чувствительность к эстрогенам и прогестерону. Однако реакции маунтинга активируются достаточно эффективно как эстрогеном, так и ТП. Возможно, полагает Johnson (1975), ранняя андрогенизация самок не только понижает порог возбудимости нервных элементов центра мужского поведения к активирующему влиянию половых стероидов, но и изменяет интегративную деятельность этой мотивационной системы. С другой стороны, в механизме раннего угнетения андрогенами женской сексуальности на первый план выступает именно уменьшение чуствительности соответствующего нервного субстрата к овариальным стероидам. Такого же мнения придерживаются Whitsett и Vandenbergh (1975), которые утверждают, что маскулинизация и дефеминизация поведения в раннем онтогенезе, являясь раздельными, относительно независимыми процессами, нуждаются в разных количествах эндогенных мужских половых гормонов.

Об этом же свидетельствуют эксперименты Payne (1975): неэстерифицированные андрогены (тестостерон, андростендион) при введении самкам хомячков на 2-й день жизни вызывают маскулинизацию поведенческих реакций, не влияя на поведение по типу самки. Указанные гормоны быстро инактивируются и воздействие их на мозг поэтому непродолжительно. Очевидно, нерв-

ные центры, контролирующие поведение по типу самца, более чувствительны к гормональному импринтингу. Если удлинить период действия тестостерона, имплантируя его самкам в силастиковых капсулах, то число и продолжительность лордозных реакций, тестируемых у овариэктомированных животных на фоне обработки экзогенными овариальными гормонами, уменьшаются приблизительно в 10 раз (Gerall et al., 1975).

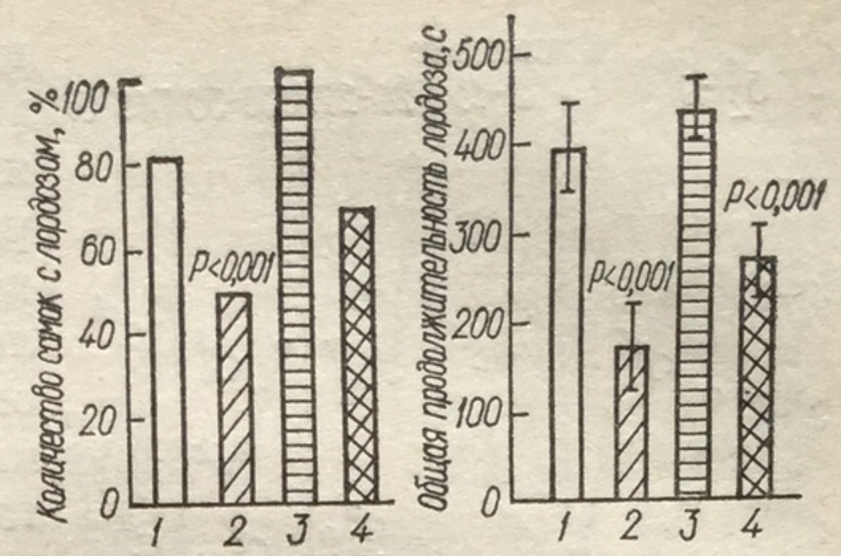


Рис. 33. Угнетение лордозного поведения у взрослых самок золотистых хомячков в результате неонатального воздействия ТП (по Swanson et al., 1974):

1 — интактные, *2* — 300 мкг ТП при рождении, *3* — имплантация холестерина в мозг, *4* — имплантация ТП в мозг.

При тестировании лордозного поведения неонатально андрогенизированных самок хомячков без предварительной овариэктомии и гормональной обработки обнаруживается отчетливое уменьшение количества нормально реагирующих животных и общей продолжительности лордоза (рис. 33). В общении с активными самцами 80% интактных самок принимают позу лордоза после начальной сексуальной стимуляции и сохраняют ее в течение нескольких минут, даже не будучи покрытыми самцом. Среди хомячков, получивших подкожную инъекцию 300 мкг ТП при рождении, только у 52% выявлено лордозное поведение, а 57% андрогенизированных самок покрывали сексуально активных нормальных самок (в контрольной группе — 0%) (Swanson et al., 1974). Кстати, в этих опытах, как и в опытах Johnson (1975), различия лордозного поведения между интактными и неонатально андрогенизированными самками не наблюдалось, если накануне тестирования у животных удаляли яичники, а затем вводили эстроген в сочетании с прогестероном.

Универсальный характер ранней стероидной детерминации полового поведения подтвержден результатами исследований на многих видах нео- или пренатально андрогенизированных млекопитающих, включая высших приматов. Мы уже упоминали о ставших классическими исследованиях Dantschakoff (1938), Phoenix et al. (1959), Goy et al. (1964), свидетельствующих о маскулинизации полового поведения у самок морских свинок, которые в период внутриутробного развития испытали на себе влияние экзогенного тестостерона. Goldfoot, van der Werff ten Bosch (1975) полагают, что действие стероидов в критическом периоде ПДМ у морских свинок не является единственным фактором, определяющим чувствительность нервных структур взрослых животных к овариальным и тестикулярным гормонам. Возможно, определенное значение имеют генетические факторы. Согласно наблюдениям этих авторов, введение самкам морских свинок 5 мг ТП в течение второго месяца беременности повышает чувствительность

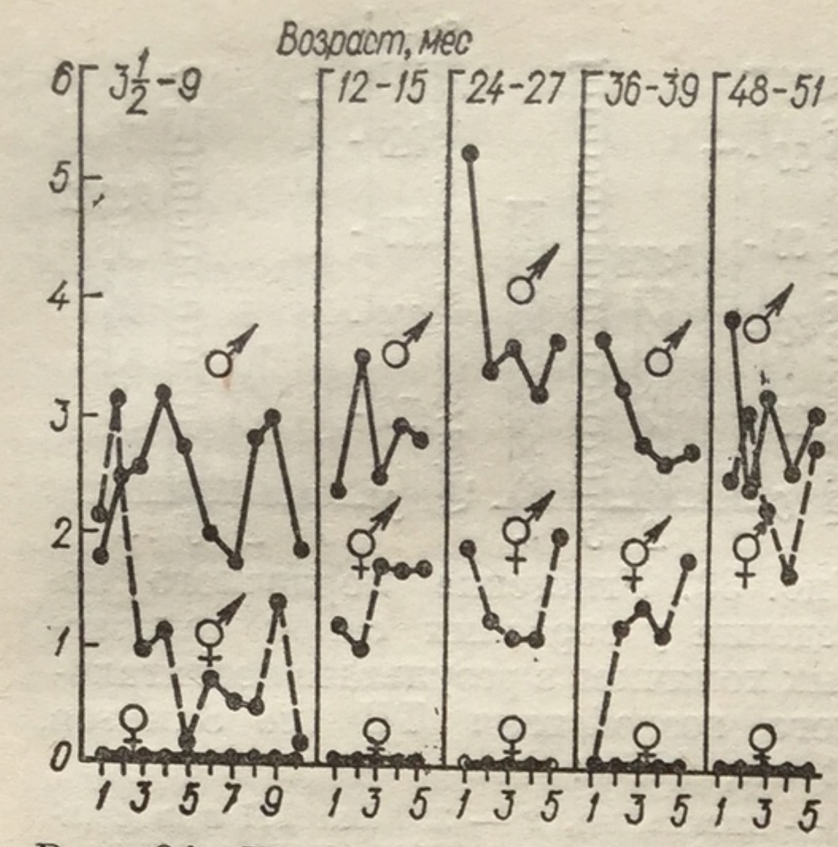


Рис. 34. Частота маунтинга у интактных самцов, самок и пренатально андрогенизированных псевдогермафродитных самок обезьян-резусов (по Phoenix, 1974).

По оси ординат — среднее число покрытий за сеанс, по оси абсцисс — порядковый номер тестирования.

центров, регулирующих маунтинг, к действию ТП у потомства женского пола, а введение андростандиола уменьшает ее. Лордозное поведение, тестируемое после овариэктомии и примирования овариальными гормонами, сохраняется только у самок, пренатально обработанных ТП.

Clarke et al. (1976) описали проявление мужского полового поведения у некоторых овец с полной или частичной маскулинизацией наружных гениталий, развившейся вследствие подкожной имплантации тестостерона их матерям во время беременности. Интересно, что у этих овец сохранилась положительная обратная связь между введением эстрадиола бензоата и выбросом ЛГ.

Большую ценность представляют наблюдения над половым поведением самок обезьян-резусов с ложным гермафродитизмом, родившихся от матерей, которым в период с 38—40-го до 66—111-го дня беременности многократно вводили ТП в суммарной дозе 600—750 мг (Phoenix et al., 1968; Phoenix, 1974; Resko, 1975). Генетические самки-интерсексы по частоте маунтинга занимают среднее положение между нормальными самками и самцами как до, так и после полового созревания (средний возраст менархе в контроле — 29,2 мес, у псевдогермафродитов — 36,8 мес; рис. 34). Не только количественная, но и качественная характеристика маунтинга у интерсексов приближается к таковой у нормальных самцов (прижатие ступнями нижних конечностей партнерши, помещение верхних конечностей на бедра или нижнюю часть спины и др.).

В возрасте 5 лет у этих же самок-интерсексов и контрольных животных проверяли способность ТП индуцировать мужское половое поведение. С этой целью у обезьян удаляли яичники, а затем проводили заместительную андрогенотерапию в течение 30 недель. Пренатально андрогенизированные самки в общении с сексуально активными нормальными самками проявляли гомосексуальное мужское поведение (маунтинг) в 10 раз чаще, чем интактные самки. Среди шести псевдогермафродитов у одной обезьяны отмечен полный копулятивный цикл, включая интромиссию и эякуляцию, а у трех наблюдалась мастурбация, завершающаяся семяизвержением.

Приведенные данные ни в коей мере не отрицают важного значения сексуального опыта, приобретаемого в процессе жизни,

для формирования психосексуальной ориентации животных, в особенности человека и обезьян. В то же время они убедительно доказывают роль ранних андрогенных влияний в маскулинизации и дефеминизации мотивационных систем полового поведения. Эти влияния создают определенную предрасположенность к выражению мужских качеств сексуального поведения, которая реализуется у половозрелых животных при наличии соответствующего гормонального фона и соответствующих факторов окружающей среды (воспитание, сексуальные раздражители и пр.). Клинические наблюдения о транссексуальном поведении лиц с ложным женским гермафродитизмом (адреногенитальный синдром, прием во время беременности андрогенных препаратов и др.) подтверждают это положение.

Центральный генез нарушений полового поведения у пре- или постнатально андрогенизированных животных не вызывает сомнений. Изменение периферического нервного рецепторного аппарата как возможная альтернатива исключается, поскольку анестезия гениталий не влияет на повышенную частоту маунтинга у самок крыс, получавших андрогены в перинатальном периоде жизни (Gray et al., 1976). Но особенно доказательны эксперименты, в которых изучались поведенческие реакции у животных после внутримозговой имплантации стероидов.

Swanson et al. (1974) представили количественную характеристику различных типов полового поведения у взрослых самок золотистых хомячков, которым не позднее 4-го дня после рождения имплантировали в мозг пилюли, содержащие холестерин (контроль) или 0,8 мкг ТП. Ни одна из контрольных самок не проявляла черт мужского поведения, в то же время в опытной группе маунтинг зарегистрирован у 85% животных. Наряду с маскулинизацией поведения у андрогенизированных самок наблюдалась и его дефеминизация. Число самок, обнаруживающих лордозные реакции, уменьшилось незначительно, но общая продолжительность лордозных реакций достоверно снизилась (см. рис. 33).

Результаты многолетних исследований Gorski (1971) привели к заключению о том, что: 1) поведенческая система крыс менее чувствительна к андрогенам и дифференцируется несколько позже (максимум чувствительности на 4—6-й день жизни), чем регуляция секреции гонадотропинов; 2) дефеминизация полового поведения связана, по-видимому, в большей мере с изменением чувствительности нервных центров к прогестерону, чем к эстрадиолу; 3) действие андрогенов на поведение, возможно, реализуется на внегипоталамическом уровне.

Второй вывод заслуживает особого внимания. В самом деле, ключевую роль в механизме маскулинизирующего влияния перинатальной андрогенизации на регуляцию секреции гонадотропных гормонов у взрослых животных играет угнетение чувствительности нейронов к позитивному действию эстрогенов. Однако

перинатальная андрогенизация самок мало изменяет сексуальные поведенческие реакции в ответ на введение эстрадиола. Угнетение лордозного поведения обнаруживается в основном на фоне дополнительной стимуляции прогестероном, что подтверждено и другими исследователями (Davidson, 1974b; Södersten, 1976). Gorski (1971) предполагает, что раннее воздействие андрогенов уменьшает чувствительность ретикулярной формации среднего мозга к возбуждающему действию прогестерона, но это допущение нуждается в экспериментальной проверке.

Как известно, лимбические структуры мозга вовлечены в регуляцию полового поведения. В связи с этим существование корреляции между размерами ядер нейронов амигдалы, степенью андрогенной недостаточности в критическом периоде ПДМ и угнетением мужского полового поведения (в равной мере — степенью избытка андрогенов и угнетением женского полового поведения) можно расценивать как свидетельство внегипоталамического генеза андрогензависимой дифференциации поведения и ее нарушений.

Достаточно большие дозы синтетических и природных эстрогенов тоже могут нарушить развитие мотивационных систем сексуального поведения при том условии, что воздействие гормонов совпадает во времени с критическим периодом ПДМ. В результате у самок крыс и золотистых хомячков снижается половая рецептивность, уменьшается частота лордозных реакций при контакте с самцами, а постпубертатная овариэктомия с последующим введением ТП резко усиливает поведение по типу самца (Whalen, Nadler, 1963; Dörner, 1972, 1976; Paup et al., 1972; Whalen, 1974). Dörner (1972) обозначает это состояние как нейроэндокриннообусловленную, активируемую андрогенами, женскую гомосексуальность. Hinz, Dörner (1974) наблюдали абсолютное отсутствие сексуальных поведенческих реакций по типу самки у взрослых самок крыс, получивших в первый день постнатальной жизни единственную инъекцию 100 мкг эстрадиола бензоата.

Интересные сведения, касающиеся влияния неонатальной эстрогенизации самок крыс на их лордозное поведение в зрелом возрасте, приводит Brown-Grant (1975). Инъекция эстрадиола бензоата в дозе 0,3—3 мкг на 4-й день жизни не уменьшает спаривательной активности животных в возрасте 160—180 дней. После введения 10 мкг гормона число самок, спаривающихся с самцами, уменьшается до 85%, а с увеличением дозы эстрогена до 250 мкг только 18% самок проявляют половую рецептивность. Соответственно дозе эстрадиола бензоата снижается и лордозный коэффициент, вычисляемый как процентное отношение количества лордозных реакций к количеству покрытий нормальным самцом: $60 \pm 8\%$ при дозе 10 мкг и $2 \pm 1\%$ при дозе 250 мкг. Лордозная активность, тестируемая на постпубертатно овариэктомированных крысах в условиях заместительной эстрогенотерапии (эстрадиола бензоат) если и ослабевает, то довольно умеренно: коэффициент лордоза в контроль-

ной группе — 44 ± 4%, в группе неонатально эстрогенизированных — 28 ± 5%. Совершенно иная картина наблюдается, если лордозное поведение тестируют на овариэктомированных и примированных эстрогеном крысах с дополнительным введением животным прогестерона. Коэффициент лордоза при этом уменьшается с 98 ± 2% в контрольной группе до 14 ± 3% у неонатально эстрогенизированных самок.

Таким образом, неонатальная эстрогенизация самок крыс незначительно влияет на чувствительность нервных центров полового поведения по типу самки к действию эстрогенов в зрелом возрасте. В то же время способность прогестерона усиливать частоту возникновения лордозной реакции при покрытии сексуально активными самцами резко снижается, как и в случае неонатального введения ТП.

Анализ результатов исследований на неонатально эстрогенизированных самках приводит к предположению, что эстрогены должны компенсировать отсутствие андрогенов у кастрированных при рождении самцов крыс и сохранить, по крайней мере частично, свойственный данному полу тип сексуального поведения. И действительно, введение эстрогена самцам крыс сразу после кастрации, произведенной на 4-й день после рождения, в значительной мере предотвращает развитие женского типа полового поведения у зрелых особей (Feder, Whalen, 1965). С другой стороны, инъекция 5 мкг эстрадиола бензоата неонатально кастрированным самцам крыс (на 2-й день после рождения) умеренно способствует сохранению копулятивных реакций (интромиссия, эякуляция) в сравнении с самцами, не получавшими эстроген (Hart, 1977). По данным Coniglio et al. (1973), инъекция 2 мкг эстрадиола бензоата на 2—4-й день жизни неонатально кастрированным самцам золотистых хомячков обеспечивает у зрелых особей способность покрывать самок.

Однако экстраполяция этих данных на интактных (некастрированных) самцов оказалась безуспешной. Большой фактический материал свидетельствует о том, что избыток эстрогенов в критическом периоде ПДМ вызывает у самцов крыс тяжелый гипогонадизм со вторичной гипосексуальностью. Так, единственная инъекция эстрадиола бензоата в дозе от 20 до 200 мкг на 4-й день постнатальной жизни угнетает у взрослых животных проявления мужского полового поведения и одновременно усиливает поведение по типу самки в условиях сочетанного воздействия экзогенных стероидов — эстрогена и прогестерона (Whalen, 1964). Степень нарушений поведения зависит от дозы эстрадиола бензоата.

Dörner, Hinz (1971) описали резкое ослабление копулятивных реакций (снижение половой активности, числа интромиссий и эякуляций) у взрослых самцов крыс в результате одноразового введения 100 мкг эстрадиола бензоата в 1-й день жизни. Согласно наблюдениям M.-L. Soulairac, A. Soulairac (1974) торможение мужского полового поведения у самцов крыс развивается даже при

введении между 2-м и 5-м днями жизни сравнительно небольшой дозы эстрадиола бензоата — 10 мкг однократно, причем период максимальной чувствительности нервных центров к повреждающему действию эстрогена совпадает с 4—5-м днями.

Недоразвитие органов репродуктивной системы у самцов крыс, которые во время критической фазы дифференциации мозга подвергались воздействию больших количеств гестагенных гормонов и синтетических гестагенных препаратов, тоже сопровождается резким угнетением копулятивных реакций (Dörner et al., 1971 b; Strecke, 1978). Это показано в отношении целого ряда гестагенов, таких, как прогестерон, хлормадинона ацетат, норэтистерона ацетат и др. Наряду с ингибированием поведенческих реакций по типу самца наблюдается усиление половой активности по типу самки.

Некоторые исследователи связывают гипосексуальность у самцов, развившуюся в результате раннего воздействия эстрогенов и гестагенов, с недоразвитием у них пениса и других органов генитальной сферы. Значение этого обстоятельства очевидно, но все же следует признать доминирующую роль расстройства нормального хода ПДМ. По крайней мере усиление признаков женского полового поведения у этих животных не может быть объяснено недоразвитием генитальных органов. Выраженная гипосексуальность наблюдается и в случаях весьма умеренного недоразвития пениса.

Разнонаправленность эффектов неонатальной эстрогенизации у самцов и самок не может не вызывать удивления. В самом деле, у самок крыс следствием раннего воздействия больших доз эстрогенов являются маскулинизация и дефеминизация поведения, у самцов наоборот — демаскулинизация и феминизация. По нашему мнению, это несоответствие становится понятным, если допустить, что у самок поведенческие эффекты неонатальной эстрогенизации обусловлены прямым повреждающим действием эстрогенов на развивающийся мозг, в то время как у самцов превалирует антиандрогенный эффект эстрогенов, благодаря которому последние препятствуют нормальному ходу андрогензависимой дифференциации мозга.

Механизм повреждающего влияния гестагенных соединений на дифференциацию полового поведения у самцов еще не вполне ясен. По-видимому, основную роль играет антигонадотропная активность прогестерона и других гестагенов, благодаря которой вторично уменьшается продукция тестикулярных андрогенов и создается их дефицит в организме. Следствием этого дефицита в раннем онтогенезе является сохранение функциональной активности нервных центров женского полового поведения и неполноценная дифференциация центров мужского поведения.

РОДИТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Родительское поведение — уход за потомством, кормление, умывание, оберегание детенышей от опасности — является неотъемлемым элементом сложных форм поведения животных. У самцов материнский инстинкт выражен значительно слабее, чем у самок, или вовсе отсутствует. Потенциальные возможности самок к проявлению материнского инстинкта реализуются под влиянием гормонов беременности — эстрогенов, прогестерона и пролактина.

В то время как андрогензависимая дифференциация сексуального поведения происходит несколько позже дифференциации нейроэндокринной системы, ответственной за регуляцию секреции гонадотропинов и половой цикличности, гормональная детерминация материнского поведения осуществляется заметно раньше, чем формируются половые нервные центры и центры «эротики». У крыс это происходит, по-видимому, накануне или в первые часы после рождения. Поэтому введение тестостерона самкам крыс на 4-й день жизни не изменяет материнское поведение зрелых особей, хотя и ослабляет половую рецептивность после овариэктомии и сочетанного введения эстрогена и прогестерона (Quadagno et al., 1973).

При подсаживании крысят в клетку, в которой содержатся взрослые животные, материнский инстинкт проявляют около 73% самок-нематерей и только 7% самцов крыс. После неонатальной кастрации (в первые часы после рождения) материнское поведение проявляют 75% самцов.

Андрогенные воздействия в раннем онтогенезе, несомненно, ингибируют проявления материнского инстинкта у зрелых особей, определяя тем самым половой диморфизм родительского поведения. Но, следует отметить, что результаты экспериментальных исследований, посвященных данному вопросу, в значительной мере зависят от особенностей методики тестирования поведенческих реакций.

Примером может служить работа Bridges et al. (1973). Через 4—6 ч после рождения исследователи кастрировали самцов крыс, а самкам однократно вводили 100 мкг ТП. В возрасте 85 дней производили гонадэктомию, после чего многократно вводили эстрадиола бензоат и прогестерон, а накануне тестирования поведения — пролактин. Материнское поведение самцов и самок крыс испытывали в обычных клетках и в Т-образном лабиринте, куда подсаживали 26-дневных крысят. Оказалось, что в обычных клетках удается наблюдать материнское поведение у всех животных обоего пола, независимо от того, кастрировали самцов в неонатальном периоде или нет, а также от того, получали ли самки в это время инъекции ТП. Однако в Т-образном лабиринте материнский инстинкт проявлялся только у тех животных, которые в неонатальном возрасте были лишены андрогенных влияний, и отсутствовал у неонатально

андрогенизированных самок и самцов, перенесших ложную кастрацию при рождении.

Согласно наблюдениям Rosenberg, Herrenkohl (1976), самцы крыс линии Спрейг — Доули, кастрированные в 1, 5 или 10-й день после рождения, по достижении ими половозрелого возраста, несмотря на заместительную андрогенотерапию, реагируют на присутствие крысят значительно быстрее и дольше, чем кастрированные на 25-й или 70-й день жизни. Авторы сомневаются в существовании строго ограниченного во времени критического периода андрогензависимой дифференциации материнского поведения у крыс, но признают, что удаление семенников в 1-й день жизни было наиболее эффективным для сохранения материнского инстинкта.

Для угнетения материнского инстинкта у взрослых самок хомячков необходимо при рождении ввести им бóльшую дозу ТП (300 мкг), чем для маскулинизации генитальных органов и полового поведения (Whitsett, Vandenbergh, 1975).

Интересные наблюдения, касающиеся отношения к потомству, принадлежат Gandelman, Saal (1977). Введение андрогенов взрослым самкам и самцам мышей вызывает у них агрессивные реакции по отношению к детенышам, сопровождающиеся убийством мышат. Однако андрогенизация животных на 0, 4 или 8-й день после рождения значительно ослабляет описанный эффект введения андрогенов у взрослых мышей, так что для его воспроизведения требуются бóльшие дозы андрогенов. Андрогенизация на 12-й или 21-й день жизни менее эффективна в этом отношении. Среди самцов, кастрированных в 2-месячном возрасте, достоверно меньшее число животных реагирует на введение андрогенов убийством детенышей, чем среди кастрированных в неонатальном периоде. Таким образом, в раннем онтогенезе тестикулярные андрогены изменяют чувствительность нервных центров мотивации материнского поведения к андрогенам. Удивительно лишь, что изменение чувствительности при этом происходит в неожиданном направлении: агрессия по отношению к потомству усиливается не присутствием андрогенов в критическом периоде ПДМ, а их отсутствием. Биологическое значение этого феномена остается неясным.

По-видимому, вопрос нуждается в дополнительном изучении, поскольку в предшествующей публикации Rosenberg, Sherman (1975) сообщалось, напротив, об ослаблении индуцируемой тестостероном агрессии против детенышей у самцов крыс, кастрированных на 2-й день после рождения.

ДРУГИЕ ФОРМЫ ПОВЕДЕНИЯ

Помимо полового и родительского поведения этап ранней гормональной детерминации проходят и другие составляющие поведения, такие, как отношение к взрослым членам сообщества,

реакции избегания, потребление солей и воды и др. Половой диморфизм в социальном поведении человека проявляется уже в детском возрасте. Общеизвестно, что игры мальчиков отличаются от игр девочек; как правило, мальчики более подвижны, драчливы и «воинственны». В практике детской психиатрии известны случаи, когда девочки, родившиеся от матерей, получавших во время беременности стероидные препараты, или страдающие адреногенитальным синдромом с большей или меньшей степенью выраженности маскулинизации наружных гениталий, предпочитают общаться с мальчиками, участвовать в их играх, разделяют их интересы.

Результаты опытов на обезьянах (Goy, Resko, 1972, Phoenix, 1974) позволяют предполагать существование причинной связи между изменениями физиологического уровня стероидов во внутриутробном периоде развития человека и социального поведения детей. Объектом исследования были генетические самки резусов с ложным женским гермафродитизмом, развившимся в результате введения тестостерона их матерям во время беременности, а также нормальные обезьяны обоего пола. Поведение животных в сообществе оценивали в течение первых двух лет жизни по таким элементам, как кувырканье, преследование, угрожающие действия и вступление в игру. Игровая инициатива нормальных молодых самцов в несколько раз превышала таковую у нормальных самок. С возрастом она снижалась у тех и других, но при тестировании поведения в одно и то же время во всех случаях его характер у самок-псевдогермафродитов приближался к поведению нормальных самцов.

Пренатальная андрогенизация самок обезьян усиливает агрессивное поведение животных в зрелом возрасте, которое является секс-специфической характеристикой социального поведения нормальных самцов.

Особенно подробно ранняя стероидная детерминация агрессивного поведения изучена у золотистых хомячков (Swanson et al., 1974; Payne, 1976) и мышей (Edwards, 1968; Erpino, 1975; Oettel, Kurischko, 1978).

Интересно отметить, что в отличие от крыс, мышей, обезьян и других видов млекопитающих самки золотистых хомячков ведут себя более агрессивно, чем самцы. В число количественно оцениваемых элементов агрессивного поведения хомячков входили следующие: принятие угрожающей позы, нападение, кусание и преследование. При этом исследовали поведение взрослых, неонатально андрогенизированных (300 мкг ТП подкожно в один из первых 4 дней жизни) самцов и самок и контрольных животных, получавших при рождении растворитель ТП (арахисовое масло) по отношению к интактным самцам и самкам в стадии диэструса. Затем самцов кастрировали и на фоне заместительного введения ТП (1 мг в течение 10 дней) проводили повторное тестирование. Каждое тестирование состояло из трех сеансов по 10 мин.

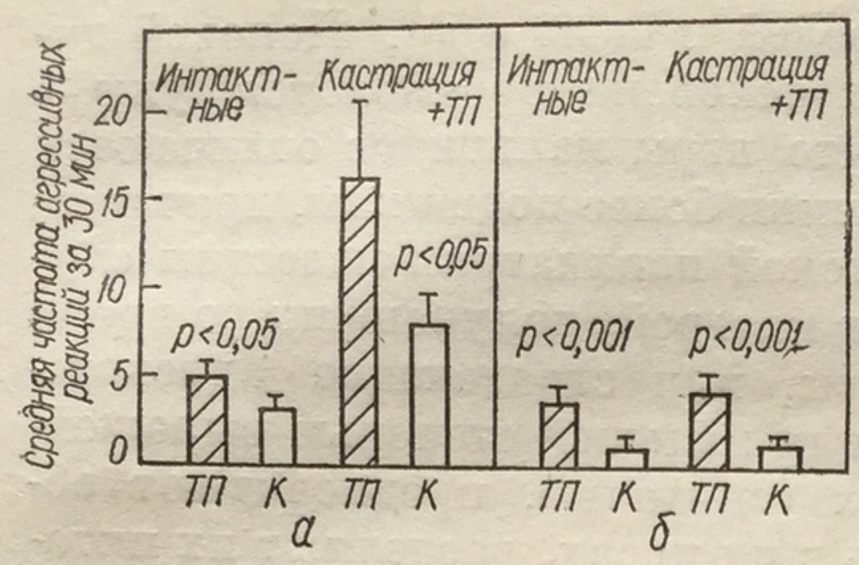


Рис. 35. Влияние неонатальной андрогенизации самцов золотистых хомячков на их агрессивное поведение в 3-месячном возрасте (по Swanson et al., 1974)

а — по отношению к самцам, *б* — по отношению к самкам, *К* — контрольные, *ТП* — неонатально андрогенизированные самцы.

Как видно из рис. 35, раннее воздействие андрогена достоверно усиливает частоту агрессивных реакций взрослых самцов по отношению к нормальным самцам и самкам. В основе этого феномена лежит увеличение чувствительности нервных структур, опосредующих агрессивное поведение, к стимулирующему действию тестостерона. К аналогичным изменениям агрессивного поведения приводит имплантация в мозг новорожденных самцов менее 1 мкг ТП.

Ранняя андрогенизация делает половозрелых самок золотистых хомячков еще более агрессивными, чем в норме. В результате единственной инъекции 300 мкг тестостерона или ТП в 1-й день жизни степень агрессивности взрослых самок возрастает в 3—4 раза по сравнению с контрольными животными.

Половые различия в агрессивном поведении мышей тоже зависят от разной чувствительности нервных структур к стимулирующему действию андрогенов, которая, в свою очередь, определяется гормональным импринтингом в раннем онтогенезе. По данным Edwards (1968), у взрослых самок, которым в 1-й день после рождения инъецировали 500 мкг ТП, драчливость при кастрации и введении ТП выявляется в 93,8% проб против 8,3% у контрольных животных, т. е. примерно с такой же частотой, как у самцов. После андрогенизации на 10-й день жизни этот показатель уменьшается до 58,3%. Кастрация новорожденных самцов мышей резко снижает выраженность агрессивного поведения в зрелом возрасте, а примерно у половины животных приводит к полной ее потере. Эффект выражен тем сильнее, чем раньше удалены гонады.

Oettel, Kurischko (1978), исследуя влияние неонатальной андрогенизации и эстрогенизации на агрессивное поведение мышей, получили следующие данные. Драчливость у интактных взрослых самцов обнаруживается в 89% случаев. Кастрация в 30-дневном возрасте полностью устраняет агрессивное поведение самцов, заместительное введение тестостерона восстанавливает число позитивных проб до 44%. У самцов, которым в день рождения инъецировали 500 мкг тестостерона, после препубертатной кастрации и заместительного введения тестостерона драчливость зарегистрирована в 63% проб, что указывает на стимулирующий эффект неонатальной андрогенизации в отношении чувствительности нервных центров, ответственных за агрессивное поведение, к андрогенным гормонам. Маскулинизация стимулируемых андро-

генами агрессивных реакций наблюдалась и после неонатального введения 200 мкг эстрадиола бензоата: драчливость отмечена у 27% случаев.

При аналогичной постановке экспериментов тестостерон, вводимый препубертатно овариэктомированным самкам мышей, не увеличивал количество агрессивных реакций (2%). У неонатально андрогенизированных самок (500 мкг тестостерона) этот показатель возрастал до 53%, а у неонатально эстрогенизированных — до 23% (в последнем случае драчливость вызывали заместительным введением эстрадиола бензоата препубертатно овариэктомированным мышам).

Таким образом, и у самцов, и у самок мышей наиболее высокие показатели агрессивного поведения обеспечиваются сочетанием воздействия тестостерона в критическом периоде ПДМ и в фазе функциональной активности, т. е. в зрелом возрасте.

Установлена зависимость локомоторных реакций животных от раннего воздействия стероидных гормонов (см. Вундер, 1978). Самки крыс и золотистых хомячков в норме проявляют бóльшую двигательную активность, чем самцы. У самок крыс она особенно возрастает на стадиях проэструса и эструса. Неонатальная андрогенизация ослабляет двигательную активность самок крыс и устраняет ее циклические изменения. Локомоторная активность самок золотистых хомячков, которым на 2-й день жизни инъецировали 300 мкг ТП или 150 мкг эстрадиола бензоата, в открытом поле сходна с активностью интактных самцов.

Введение новорожденным самкам крыс тестостерона значительно ускоряет приобретение взрослыми и молодыми животными навыков поведения в лабиринте (Stewart et al., 1975) и обучение реакциям активного избегания (Phillips, Deol, 1977). Авторы последней из цитируемых работ помещали крыс в камеру, ко дну которой был подведен электрический ток. Животное имело возможность избегнуть удара тока, если через 5 с после помещения в камеру, когда на 5 с приоткрывалась дверца, оно перебегало через нее в соседнюю камеру. Для приобретения этого навыка неполовозрелым интактным крысам требовалось в среднем 63,3 ± 6,6 сочетаний, неонатально андрогенизированным — только 41,8 ± ± 3,6. У взрослых самок эти величины равнялись соответственно 105,5 ± 12,6 и 72,8 ± 7,8. Однако уменьшение порога электрического раздражения в реакции избегания болевого ощущения и отсутствие разницы при обучении реакции пассивного избегания допускает и другое толкование результатов, а именно, что облегчение приобретения навыка активного избегания может быть связано с усилением болевого ощущения вследствие снижения порога чувствительности. По-видимому, для подтверждения ранней стероидной дифференциации адаптивного поведения нужны дополнительные исследования.

Начиная с момента полового созревания в условиях свободного выбора самки крыс в отличие от самцов начинают предпочи-

тать соленую воду (3%-ный раствор NaCl) пресной. Эти различия стираются неонатальной андрогенизацией самок, кастрацией новорожденных самцов или введением им эстрогенов. Центральный генез полового диморфизма спонтанного потребления соли и воды подтверждается его исчезновением после разрушения латерального отдела гипоталамуса. Определенное значение в организации половых различий придают эпифизу, поскольку ранняя андрогенизация самок предотвращает стимулирующее действие эпифизэктомии на потребление поваренной соли у неполовозрелых самок. Для нормальной дифференциации нервных структур, опосредующих выбор соленой воды у самок, необходимо присутствие овариальных гормонов, о чем свидетельствует уменьшение потребления соли взрослыми животными, овариэктомированными не позднее 12 ч после рождения (Křeček et al., 1973; Křeček, 1978).

Еще один любопытный пример организующего влияния половых стероидов на развивающуюся нервную систему — присущая определенному полу поза мочеиспускания у собак. Характерная для самцов поза (приподнимание задней ноги) появляется во время полового созревания. Если в возрасте трех дней самке ввести тестостерон, то спустя два месяца у нее появляется типичная для самцов поза мочеиспускания (Martins, Valle, 1948). Напротив, некоторые самцы, феминизированные в раннем онтогенезе антиандрогенным препаратом (ципротерона ацетатом), при мочеиспускании принимают позу, типичную для самок, т. е. приседают на обе задние конечности (Neumann, Steinbeck, 1974).

Надо полагать, что участие гормонов в раннем программировании поведения животных не ограничивается приведенными примерами и дальнейшая работа в этом направлении даст много новых и полезных сведений.

Глава 6

УЧАСТИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ МОЗГА

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ МОЗГЕ

Неослабевающее внимание к изучению нейромедиаторов вполне оправдано их ключевой ролью в физиологии нервной системы. С тех пор как Ruf (1973) предположил, что созревание гипоталамического гонадостата в ходе полового развития связано со структурной организацией и функциональным созреванием стероидчувствительных адренергических систем мозга, накапливается все больше данных в пользу этой гипотезы.

Как показали гистохимические и биохимические исследования (Нууррӓ, 1969, 1971, 1972), в течение первых четырех дней постнатальной жизни крыс и на 13-й неделе эмбриональной жизни человека, т. е. в критическом периоде ПДМ, биогенные моноамины обнаруживаются в срединном возвышении гипоталамуса. Затем у крыс наблюдается постепенное увеличение гипоталамической концентрации дофамина и серотонина. Концентрация норадреналина резко возрастает в интервале между 4-м и 10-м днями жизни. Автор не обнаружил половых различий в концентрации биогенных моноаминов в течение перинатальной жизни крыс и эмбрионального развития человека.

Однако другие исследователи наблюдали зависимые от пола колебания уровня серотонина в тканях головного мозга крыс в перинатальном периоде. Так, Hardin (1973) выявила в мозгу крысят-самцов 2-дневного возраста на 15% больше норадреналина и на 37% меньше серотонина, чем у самок. Содержание дофамина у них было одинаковым. В возрасте 5 и 10 дней половые различия в содержании биогенных моноаминов отсутствовали.

Согласно же наблюдениям Ladosky, Gaziri (1970), Ladosky et al. (1972), половой диморфизм уровня серотонина в головном мозгу крыс (у самок он выше, чем у самцов) удается зарегистрировать только с 12-го дня постнатального развития, что согласуется с отмеченным в это же время резким возрастанием у самцов активности моноаминоксидазы в переднем гипоталамусе по сравнению с активностью фермента в предшествующие дни (Gaziri, Ladosky, 1973). Следует также упомянуть о работе Giulian et al. (1973), которые отметили более высокое содержание серотонина

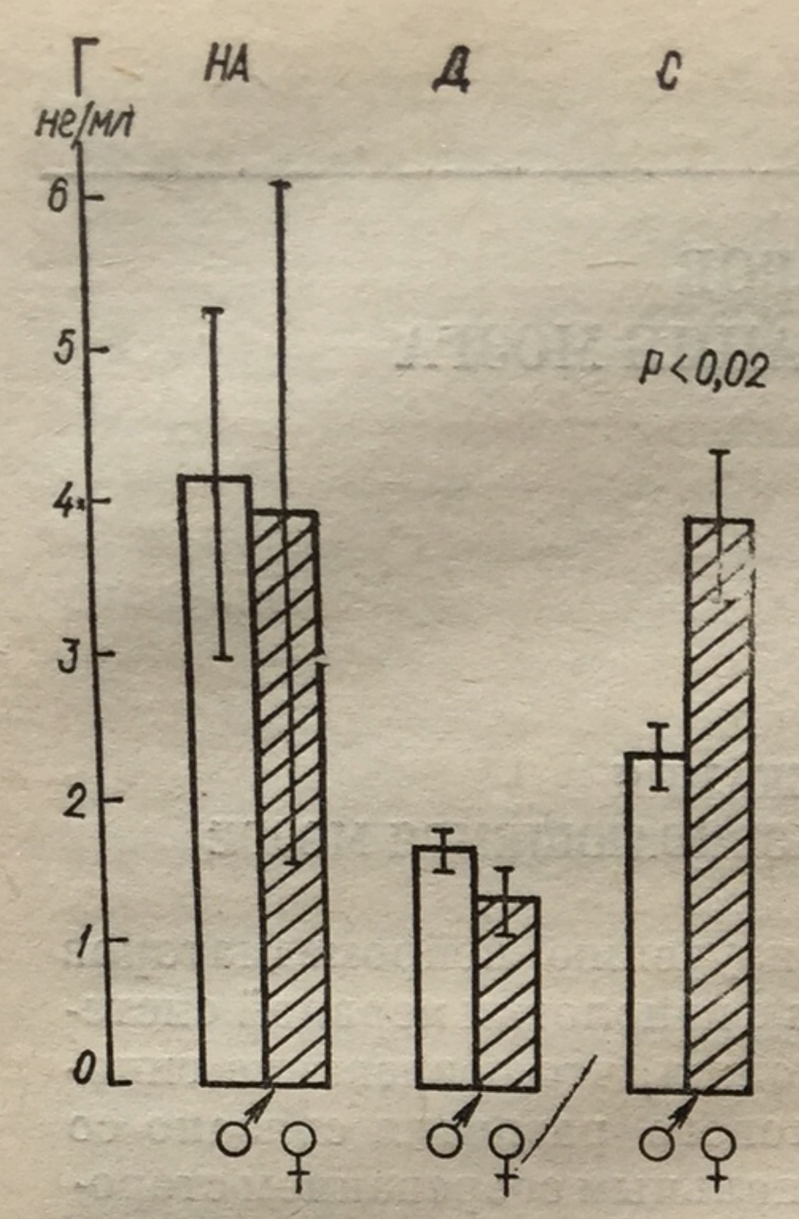


Рис. 36. Содержание норадреналина (*НА*), дофамина (*Д*) и серотонина (*С*) в гипоталамусе самцов и самок крыс 7-дневного возраста.

в объединенном переднем и среднем мозгу крыс-самок по сравнению с самцами через 10, 12 и 14 дней после рождения, но не через 2, 4, 8, 16 и 25 дней.

Таким образом, данные Hardin (1973) о меньшей концентрации серотонина в мозгу двухдневных самок по сравнению с самцами не подтверждаются. С другой стороны, половая дивергенция концентрации серотонина и активности моноаминоксидазы в мозгу, обнаруженная на 12-й день жизни крыс, едва ли может служить доказательством участия серотонина в ПДМ, поскольку не совпадает во времени с критическим периодом ПДМ. Поэтому нам представлялось целесообразным уточнить сведения о секс-специфических особенностях содержания биогенных моноаминов в мозгу новорожденных крыс путем изменения не цельного мозга, как в большинстве предшествующих работ, а в гипоталамусе, который является важнейшим объектом ПДМ.

В нашей лаборатории Н. Д. Носенко исследовала спектрофлюориметрическим методом (Ansell, Beeson, 1968) концентрацию серотонина, норадреналина и дофамина в гипоталамусе самцов и самок крыс линии Вистар в возрасте 7 дней. Для анализа объединяли гипоталамусы 4—12 животных. При этом не удалось обнаружить достоверных половых различий в содержании катехоламинов. В то же время установлена достоверно более высокая концентрация серотонина у самок (3,9 ± 0,5 нг/мг гипоталамуса) по сравнению с самцами (2,4 ± 0,2 нг/мг, $P < 0{,}02$) (рис. 36). В другом опыте, несмотря на отсутствие статистической достоверности различий, среднее содержание серотонина у самок тоже было более высоким (4,35 ± 0,08 нг/мг против 3,78 ± 0,69 нг/мг у самцов).

Таким образом, половые различия в гипоталамическом уровне серотонина становятся заметными уже на 7-й день жизни, в то время как исследования на цельном мозге позволяют обнаружить их лишь с 10—12-го дня.

В следующем разделе мы рассмотрим зависимость содержания биогенных моноаминов в мозге от гормонального фона в раннем онтогенезе.

СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ КРЫС ПРИ ИЗМЕНЕНИИ УРОВНЯ АНДРОГЕНОВ В ОРГАНИЗМЕ В КРИТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ПДМ

Методические сложности определения микроколичеств биогенных моноаминов в гипоталамусе новорожденных крыс явились, по-видимому, одной из причин того, что до наших исследований, выполненных совместно с Н. Д. Носенко, этот вопрос в условиях нарушения гормонального баланса в перинатальном периоде жизни не изучался. Измерение гипоталамического уровня катехоламинов и серотонина у самок крыс 7-дневного возраста, которым на 3-й день после рождения подкожно инъецировали 250 мкг ТП, позволило обнаружить отчетливое влияние неонатальной андрогенизации на изученные показатели (табл. 8). Введение ТП вызвало значительное возрастание концентрации норадреналина и умеренное, но достоверное уменьшение концентрации серотонина до уровня такового у нормальных самцов. Содержание дофамина в гипоталамусе не изменялось.

Степень увеличения концентрации норадреналина у неонатально андрогенизированных самок в наших опытах (на 61—179%) была значительно выше, чем в опытах Hardin (1973) на цельном мозге. Вводя 300 мкг ТП самкам крыс на 5-й день жизни и исследуя содержание аминов в возрасте 10 дней, автор наблюдала увеличение концентрации норадреналина в среднем на 0,042 ± ± 0,007 нг/мг (на 30—50%) и уменьшение концентрации гистамина в среднем на 0,117 ± 0,012 нг/мг (на 16%) при неизмененном уровне дофамина и серотонина.

По данным Giulian et al. (1973), снижение концентрации серотонина в объединенном переднем и среднем мозгу крыс-самок после введения тестостерона и дигидротестостерона и повышение ее у самцов после кастрации в 1-й день жизни обнаруживается только на 12—14-й день жизни. Очевидно, что гипоталамус как объект изучения роли биогенных моноаминов в ПДМ имеет несомненные преимущества по сравнению с более крупными отделами или цельным мозгом.

Таким образом, в гипоталамусе новорожденных крыс нами обнаружена отчетливая зависимость содержания норадреналина и серотонина от уровня андрогенной насыщенности организма, совпадающая во времени с критическим периодом ПДМ.

В работе Giulian et al. (1973) сообщается также об изменениях мозговой концентрации серотонина при дефиците и избытке овариальных гормонов в раннем онтогенезе. Овариэктомия, произведенная в 1-й день жизни, уменьшает содержание серотонина в мозгу крыс 12-дневного возраста, а введение в 1-й день эстрадиола бензоата или диэтилстильбэстрола самцам и самкам повышает его на 8—14-й день жизни.

Согласно наблюдениям Wilson, Agrawal (1979), кастрация новорожденных самцов крыс полностью или частично стирает половые

Таблица 8. **Влияние неонатального введения ТП, МПТ и ПХФА на содержание биогенных моноаминов в гипоталамусе 7-дневных самок крыс, нг/мг сырой ткани**

Группа животных	Число крыс	Серотонин	Норадреналин	Дофамин
Самки (контроль)	20	3,1 ± 0,2	2,64 ± 0,98	1,8 ± 0,3
Самки (ТП)	24	2,4 ± 0,2 *	7,3 ± 2,1·	1,59 ± 0,36
Самки (контроль)	13	4,35 ± 0,08	3,99 ± 2,39	1,32 ± 0,26
Самки (ТП)	17	—	6,42 ± 3,13	1,44 ± 0,55
Самцы (контроль)	35	3,78 ± 0,69	4,21 ± 1,19	1,70 ± 0,14
Самки (контроль)	24	3,9 ± 0,5	—	—
Самки (ТП)	28	2,6 ± 0,1 *	—	—
Самцы (контроль)	44	2,4 ± 0,2 **	—	—
Самки (контроль)	21	2,07 ± 0,21	3,68 ± 1,06	2,50 ± 0,76
Самки (ТП + МПТ)	19	2,48 ± 0,09	1,09 ± 0,29 *	0,51 ± 0,02 *
Самки (контроль)	12	3,44 ± 0,86	3,50 ± 0,80	1,50 ± 0,07
Самки (ТП + ПХФА)	19	3,17 ± 0,27	3,00 ± 0,40	2,90 ± 0,007 ***

* $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$ по критерию t Стьюдента; ·$P \leqslant 0,05$ по непараметрическому критерию U Вилкоксона — Манна-Уитни.

различия в активности моноаминоксидазы (тип А) в заднем отделе гипоталамуса, а также в гипоталамическом содержании норадреналина и уровне серотонина в среднем мозгу на 12-й день постнатальной жизни.

Следует помнить, что спектр биологического действия стероидных гормонов весьма широк, а изменение уровня норадреналина и серотонина в тканях мозга, наблюдаемое при сдвигах баланса половых стероидов у новорожденных крыс, может не иметь прямого отношения к процессу ПДМ. Однако оно важно для дальнейшей разработки этого вопроса.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УЧАСТИЯ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ И АЦЕТИЛХОЛИНА В ФОРМИРОВАНИИ ПОЛОВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕКРЕЦИИ ГОНАДОТРОПИНОВ И ПОВЕДЕНИЯ

Логично предположить, что если гормонозависимая ПДМ осуществляется при непосредственном участии нейромедиаторов, то вмешательство в нейромедиаторные системы мозга с помощью нейротропных средств должно ослаблять либо усиливать эффекты раннего воздействия гормонов на дифференциацию центральной нервной системы. Первые исследования в этом направлении были выполнены еще в начале 60-х годов, т. е. примерно за 10 лет до того, как появились сообщения о половых различиях в адрен- и серотонинергической системах мозга в раннем онтогенезе.

Kikuyama (1961, 1962) обнаружил, что одновременное с ТП введение хлорпромазина и резерпина крысятам в течение 5 дней, начиная с 4-го дня после рождения, предотвращает у части животных развитие ановуляторного синдрома и персистентного эструса

в возрасте 5 мес. Эти исследования вызвали большой интерес, хотя и были выполнены в небольшом объеме (действие резерпина исследовалось на пяти животных).

Поскольку фармакологическое действие резерпина выражается в истощении депо катехоламинов и серотонина, можно прийти к выводу о существенном значении биогенных моноаминов для реализации повреждающего действия андрогенов на половую дифференциацию гипоталамуса у самок. Однако другие авторы в аналогичных экспериментах отметили лишь небольшой антагонистический эффект резерпина, который проявлялся вскоре после пубертации и в возрасте 3 мес исчезал (Arai, Gorski, 1968). На основании собственных исследований, часть которых полностью воспроизводила схему введения ТП и резерпина в опытах Kikuyama (1961), Simmons, Lusk (1969) категорически отрицают какое-либо превентивное влияние резерпина на эффекты ранней андрогенизации крыс-самок, регистрируемые в возрасте 50—80 дней.

У мышей описано отчетливое защитное действие резерпина: ановуляторный синдром к 3-месячному возрасту развивался у 81,8% самок, получивших 50 мкг ТП на 4-й день жизни, но только у 30% мышей, которым одновременно с ТП инъецировали 10 мкг резерпина (Nishizuka, 1976).

В связи с отсутствием единого мнения по данному вопросу в нашей лаборатории проведено его углубленное изучение, причем в дополнение к предшествующим работам исследовались не только морфологические, но и функциональные показатели состояния гипоталамо-гипофизарной регуляции овариальной цикличности (Демкив, 1975; Носенко, 1975; Резников, 1977 а). Опыты проведены на беспородных животных и крысах линии Вистар. С целью повышения вероятности обнаружения превентивного действия резерпина применяли умеренную андрогенизацию путем подкожного введения 500 мкг ТП в 0,04 мл масляного раствора на 5-й день жизни. В течение 5—9-го дней жизни животным ежедневно инъецировали подкожно по 0,04 мл водного раствора резерпина (рауседил фирмы «Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 10 мкг, причем первую инъекцию производили одновременно с ТП. Бóльшие дозы резерпина вызывали гибель значительного числа крыс. В связи со значительным сходством результатов исследований на беспородных и линейных животных они приводятся совместно.

Прежде всего мы обратили внимание на то, что введение резерпина предотвращало ускорение полового созревания, свойственное отдаленным эффектам неонатальной андрогенизации. Открытие влагалища у подопытных животных происходило в те же сроки, что и у контрольных самок, получавших инъекции растворителя ТП (соответственно через 44,1 ± 0,9 и 43,1 ± 0,7 дня после рождения, $P > 0,05$).

Количество самок с персистентным эструсом среди животных, получавших ТП совместно с резерпином, в возрасте 3 мес было снижено на 40% по сравнению с андрогенизированными, но не

Рис. 37. Нарушение половой цикличности у взрослых крыс в результате неонатального введения ТП (500 мкг на 4-й день жизни) и защитное действие резерпина.

Неокрашенный сектор — регулярные эстральные циклы, черный — персистентный эструс, заштрихованный — нерегулярные циклы. В скобках — число крыс в группе.

получавшими резерпин, и равнялось в соответствующих группах 32,6 и 52% (рис. 37). У циклирующих животных продолжительность половых циклов приближалась к нормальной, но в ряде случаев имели место периоды затяжного диэструса.

Морфологическая картина яичников, матки и влагалища в целом соответствовала состоянию половой цикличности, т. е. была нормальной у тех животных, у которых проявилось защитное действие резерпина, и аномальной при персистентном эструсе. Однако даже у самок с ановуляторным синдромом, получавших неонатально ТП с резерпином, при гистологическом исследовании органов половой системы обнаруживалось защитное действие резерпина. Так, например, у части таких животных отсутствовала сглаженность поверхности эндометрия, характерная для андрогенстерильных самок с прогестероновой недостаточностью, а также обнаруживались развитые концевые отделы эндометриальных желез.

Поскольку введение 500 мкг ТП на 5-й день жизни не вызывает существенных изменений базального уровня ЛГ в гипофизе и гонадолиберинoвой активности гипоталамуса у взрослых самок крыс, по этим показателям трудно судить о протекторном действии резерпина. И все же нельзя не отметить фактически полное совпадение их в стадии проэструса у контрольных самок и циклирующих животных, получавших неонатально ТП с резерпином, с сохранением типичных циклических колебаний гонадотропной и гонадолиберинoвой активностей (табл. 9). В эструсе отмечено даже некоторое увеличение ЛГ-рилизинг-активности и содержания ЛГ, но не уменьшение этих показателей, как у крыс с тяжелым ановуляторным синдромом.

Результаты биологического тестирования содержания ФСГ в гипофизе циклирующих крыс, обработанных ТП с резерпином, отличались значительной вариабельностью и не позволили сделать определенные выводы. Вместе с тем обращает внимание тот факт, что уменьшение содержания ФСГ у неонатально андрогенизированных крыс (15,5 мкг против 25 мкг в контроле) отсутствовало у крыс с персистентным эструсом, получавших ТП с резерпином (28 мкг).

Таблица 9. **Содержание ЛГ в аденогипофизе и ЛГ-РГ-активность гипоталамуса * 3-месячных самок крыс, получавших в неонатальном периоде ТП с резерпином (средние значения)**

Условия опыта	Число крыс	ЛГ-РГ, Δмкг ЛГ	ЛГ, мкг		Масса аденогипофиза, мг
			в 1 мг ткани	в аденогипофизе	
Контроль, ранний проэструс	5	1,7	1,9	19,1	9,7
ТП + резерпин, ранний проэструс	8	1,9	2,2	48,4	8,3
Контроль, поздний проэструс	4	—	0,8	8,9	11,0
ТП + резерпин, поздний проэструс	5	—	0,3	3,3	11,2
Контроль, эструс	7	3,7	0,6	6,3	10,3
ТП + резерпин, эструс	8	6,7	1,3	12,9	9,3
ТП, персистентный эструс	5	—	0,5	6,5	12,0
ТП + резерпин, персистентный эструс	5	—	0,7	9,6	12,9

* По данным биологического тестирования (см. главу 2).

В результате проведенных исследований мы пришли к заключению, что резерпин способен предотвращать у неонатально андрогенизированных самок нарушения половой дифференциации нервных центров, ответственных за циклическую секрецию гонадотропинов, но его защитное действие непостоянно и подвержено значительным индивидуальным колебаниям.

Более однородные результаты получены при изучении влияния резерпина на ПДМ у самцов млекопитающих. В яичниках инфантильных крыс, пересаженных половозрелым самцам, которые в течение первых 10 дней жизни получали инъекции резерпина, обнаружены желтые тела (Kawashima, 1964). Это указывает на сохранение у таких самцов способности гипоталамуса к циклической деятельности.

В лаборатории, руководимой М. С. Мицкевичем, аналогичные по направленности исследования проведены на зародышах самцов кроликов и морских свинок с применением пренатальной обработки резерпином (Борисова, 1970; Мицкевич, 1972). Необходимость пренатального введения резерпина вызвана тем, что у этих животных гормональный импринтинг нервной системы, обеспечивающий у взрослых самцов ацилическую секрецию гонадотропинов, осуществляется еще до рождения, во второй половине внутриутробного развития. Резерпин инъецировали зародышам через стенку матки: кроликам — на 19—23-е сутки беременности, морским свинкам — на 36—53-е сутки. Когда животные достигали половозрелого возраста, их кастрировали и пересаживали им влагалище и яичники неполовозрелых самок. Судя по циклическим изменениям вагинального эпителия и появлению желтых тел в трансплантированной овариальной ткани, резерпин обеспечивал сохранение

женского типа нейроэндокринной регуляции гонадотропной функции гипофиза у подопытных животных. Следовательно, резерпин блокирует чувствительность развивающегося гипоталамуса к действию тестикулярных андрогенов.

Это же подтверждается и при исследовании полового поведения самцов крыс. Уже после одной инъекции 50 мкг резерпина, произведенной на 4-й день постнатальной жизни, в возрасте 5 мес у них обнаруживают двукратное уменьшение частоты интромиссий при контакте с сексуально активными самками (Lehtinen et al., 1971). Более интенсивная обработка резерпином — по 2 мкг в 1, 4, 7 и 10-й дни постнатального развития — достоверно уменьшает частоту покрытий самок с 84,3 до 69,4%, а частоту эякуляций — с 19,2 до 6,1% (Dörner et al., 1976). Морфологическим отражением нарушения ПДМ при этой схеме обработки резерпином является существенное увеличение объема ядер нейронов медиальной и центральной амигдалы, что типично для самок, и некоторое уменьшение числа синапсов в гиппокампе (Dörner et al., 1977 b).

О возможном участии серотонина в дифференциации полового поведения свидетельствует резкое уменьшение частоты маунтинга и интромиссий с одновременным усилением лордозных реакций у самцов крыс в результате неонатальной обработки ингибитором синтеза серотонина — *п*-хлорфенилаланином (ПХФА) (Lehtinen et al., 1971).

Казалось бы, изменяя концентрацию биогенных моноаминов в центральной нервной системе в противоположном направлении, т. е. увеличивая ее, можно рассчитывать на получение эффектов неонатальных воздействий, диаметрально отличающихся от эффектов неонатального введения резерпина и ПХФА. Как известно, ингибиторы моноаминоксидазы способствуют накоплению катехоламинов и серотонина в нервной ткани. Однако Dörner et al. (1976, 1977 b), вводя самцам паргилин в течение первых двух недель после рождения, наблюдали примерно такое же, как и после обработки резерпином, угнетение мужского полового поведения у взрослых животных, и еще более выраженное увеличение объема ядер нейронов амигдалы.

Хочется обратить внимание на еще одно противоречие, касающееся роли биогенных моноаминов в половой дифференциации мозга. С одной стороны, если более высокий, чем у самцов, уровень содержания серотонина в мозге новорожденных самок крыс отражает феминизацию центральной нервной системы, происходящую в отсутствие андрогенов, то искусственное повышение концентрации серотонина в мозге в момент неонатальной андрогенизации самок крыс должно препятствовать развитию у них ановуляторного синдрома. И действительно, предшественник биосинтеза серотонина — 5-окситриптофан — в опытах Shirama et al. (1975) отодвигал в среднем на 22 дня наступление персистентного эструса у животных, которым инъецировали 10 мкг ТП в 4-дневном возрасте. Вместе с тем ингибитор моноаминоксидазы суфразин, по данным

этих же авторов (Shirama et al., 1976), напротив, ускорял возникновение ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс.

Таким образом, опыты с применением резерпина и ингибиторов моноаминоксидазы, т. е. веществ, изменяющих общее содержание катехоламинов и серотонина в нервной ткани, не привели к однозначным выводам. В этом нет ничего удивительного, поскольку биологические эффекты биогенных моноаминов в центральной нервной системе определяются не столько индивидуальными концентрациями, сколько их соотношением. Последнее же варьирует в зависимости от специфических свойств препаратов, схемы, дозы и способа введения, а также от сроков исследований. Например, все ингибиторы маноаминоксидазы, препятствуя инактивации биогенных моноаминов, способствуют накоплению их в тканях мозга, но концентрация индивидуальных нейромедиаторов возрастает неравномерно. В одних случаях концентрация серотонина может увеличиваться в большей степени, чем катехоламинов, и действие серотонина будет преобладать; в других — может возникнуть противоположная ситуация.

Нельзя также не учитывать взаимодействия биогенных моноаминов с системой холинергической регуляции. Насколько нам известно, сведения о значении ацетилхолина в андрогензависимой ПДМ крайне малочисленны. Dörner et al. (1976, 1977 b), Staudt et al. (1978) изучали отдаленные последствия неонатального введения крысам пиридостигмина, обладающего антихолинэстеразной активностью, т. е. блокирующего распад ацетилхолина. Они установили, что влияние пиридостигмина и, следовательно, ацетилхолина по ряду признаков совпадает с маскулинизирующим действием тестостерона на дифференцирующийся мозг. Пиридостигмин не устранял половых различий кариометрических показателей нейронов вентромедиальных ядер и медиальной преоптической области. Он усиливал проявления мужского полового поведения как у самцов, так и у самок в условиях овариэктомии и введения тестостерона. У самцов это выражалось в учащении маунтинга и эякуляций, у самок — в угнетении лордозного поведения и возрастании частоты маунтинга при контакте с сексуально активными нормальными самками.

Хотя вопрос об участии ацетилхолина в ПДМ по-прежнему остается открытым, складывается впечатление, что основную роль в этом процессе играют биогенные моноамины.

ВЕДУЩАЯ РОЛЬ НОРАДРЕНАЛИНА В АНДРОГЕНЗАВИСИМОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

Экспериментальные исследования, описанные в предыдущем разделе, со всей определенностью указывают на важнейшее значение биогенных моноаминов в реализации маскулинизиру-

ющего действия тестостерона на недифференцированный мозг. Но они не дают ответа на ряд важнейших вопросов. Каков вклад каждого из биогенных моноаминов в ПДМ? Опосредуется ли этот процесс адренорецепторами, и если да, то какими именно?

На эти и некоторые другие вопросы мы попытались найти ответы в исследованиях, выполненных в нашей лаборатории (Резников, 1976, 1977 а, б; Резников и др., 1976 а, 1977—1979; Носенко, Резников, 1978; Reznikov, 1978; Reznikov et al., 1979). Для решения поставленной задачи использовали фармакологические средства, которые в отличие от резерпина и ингибиторов моноаминоксидазы избирательно воздействуют на отдельные медиаторные звенья. Кроме веществ, угнетающих синтез катехоламинов и блокирующих адренорецепторы, применяли также ингибитор синтеза серотонина. Хотя мы и наблюдали уменьшение гипоталамической концентрации серотонина в ближайшие сроки после введения ТП новорожденным самкам крыс, но Hardin (1973) отметила у крысамок трех из четырех подопытных групп полуторакратное возрастание концентрации серотонина в гипоталамусе через 5 дней после введения ТП животным 5-дневного возраста. Поэтому нельзя было исключить возможность ослабления влияния неонатального воздействия тестикулярных андрогенов на мозг при раннем воздействии ингибитора синтеза серотонина.

Крысам-самцам линии Вистар с 3-го по 7-й день постнатальной жизни инъецировали подкожно в объеме 0,04 мл раствора один из следующих нейротропных препаратов:

1. Ингибитор синтеза норадреналина и дофамина — α-метил-*п*-тирозин (МПТ, ингибитор тирозингидроксилазы, «Koch-Light», Англия или «Sigma», США); МПТ-основание («Sigma», США) вводили в крахмальном геле в дозе 3 мг на животное (300 мг/кг), эфирное соединение МПТ («Koch-Light», Англия) — в изотоническом солевом растворе по 1,5 мг на животное (150 мг/кг).

2. Ингибитор синтеза серотонина — *п*-хлорфенилаланин (ПХФА), ингибитор триптофангидроксилазы, эфирное соединение («Koch-Light», Англия) — по 1,5 мг на животное (150 мг/кг) в изотоническом солевом растворе.

3. Блокатор α-адренорецепторов — дроперидол («Гедеон Рихтер», ВНР) — по 4 мкг на животное (0,4 мг/кг);

4. Блокатор β-адренорецепторов — обзидан (пропранолола гидрохлорид, «Изис Хеми», ГДР) — по 10 мкг на животное (1 мг/кг).

Дозы препаратов были избраны с учетом их переносимости и данных литературы о фармакологической активности. В первые два дня делали две инъекции, затем по одной в день. Животным контрольной группы вводили растворители испытуемых веществ.

В 2-месячном возрасте самцов кастрировали. Спустя 21 день в переднюю камеру глаза имплантировали половинку яичника неполовозрелой крысы (36—38 дней жизни) с еще неоткрывшейся влагалищной мембраной, что гарантировало отсутствие желтых

Таблица 10. **Количественная и качественная характеристика желтых тел в овариальных трансплантатах у взрослых самцов крыс, обработанных в неонатальном периоде нейротропными препаратами**

Условия опыта	Число трансплантатов		Среднее количество на один трансплантат		
	всего	с желтыми телами	Желтые тела	В том числе	
				ложные	истинные
Контроль	8	3	0,5	0,5	0
МПТ	3	3	3,3	0,7	2,6
ПХФА	7	4	1,6	0,6	1,0
Пропранолол	4	3	2,5	1,0	1,5
Дроперидол	10	5	1,0	0,8	0,2

тел в яичниках (Eckstein, 1975). Через 18 дней трансплантаты извлекали и фиксировали в жидкости Буэна. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, изучали каждый 10—12-й срез.

Планируя эти эксперименты, исходили из того, что появление желтых тел в овариальных трансплантатах свидетельствовало бы о феминизации гипоталамуса в результате неонатальной блокады моноаминергической регуляции, т. е. о сохранении способности гипоталамуса вызывать под влиянием циркулирующих эстрогенов овуляторный выброс лютеинизирующего гормона гипофиза.

У всех или части обработанных нейротропными средствами самцов в трансплантатах яичниковой ткани обнаруживались лютеинизированные структуры, по морфологической характеристике соответствующие желтым телам. При наличии полости их квалифицировали как ложные желтые тела. Степень лютеинизации, характер возникающих при этом структур и их количественные соотношения в трансплантатах различных групп представлены в табл. 10.

В контрольной группе нормально сформированные желтые тела отсутствовали, и только в трех трансплантатах из восьми обнаружены единичные ложные желтые тела, чаще мелкие (рис. 38, *а*). После введения МПТ желтые тела обнаруживали во всех трансплантатах. Чаще всего они имели соединительнотканные ядра, соответствовали нормальным постовуляторным желтым телам, однако отличались небольшими размерами (рис. 38, *б*). После введения новорожденным самцам ПХФА в четырех трансплантатах из семи обнаружено 11 желтых тел, часть из них с соединительнотканными ядрами. Встречались достаточно крупные желтые тела (рис. 38, *в*, см. вклейку).

Иная картина выявлена в трансплантатах у самцов, получавших пропранолол. Отличительным признаком у них являлась

усиленная гиперплазия и лютеинизация элементов внутренней теки фолликулов с образованием большого количества кольцевидных и перстневидных структур атретического характера. Вместе с тем почти во всех случаях встречались и желтые тела. У самцов, получавших дроперидол, гистологическая картина яичниковых трансплантатов приближалась к контролю, свидетельствуя о рефрактерности циклического центра гипоталамуса к позитивному действию эстрогенов, секретируемых трансплантированной тканью.

Из работ, выполненных с применением радиоиммунологического определения ЛГ в крови, известно, что у половозрелых нормальных самцов крыс чувствительность циклического нервного центра, регулирующего секрецию гонадотропинов, к эстрогенам не утрачивается полностью (см. главы 1 и 3). Однако для осуществления овуляции необходим в два раза более высокий уровень ЛГ, чем для лютеиновой трансформации фолликулов. Поэтому в овариальных трансплантатах у контрольных самцов мы не находили истинных желтых тел (циклические подъемы уровня гонадотропинов если и имели место, то все равно были недостаточны для индуцирования овуляции). Вместо них встречались ложные желтые тела, возникшие из неовулировавших фолликулов.

В то же время, как указывалось, у самцов крыс, получавших в первые дни после рождения МПТ, ПХФА и пропранолол, число желтых тел в трансплантатах значительно увеличивалось, при этом в довольно большом количестве обнаруживались постовуляторные, т. е. истинные желтые тела. Избирательная лютеинизация лишь отдельных фолликулов, видимо, близких к моменту овуляции, и отсутствие гиперплазии и лютеинизации интерстициальных элементов во всех группах, за исключением животных, обработанных пропранололом, свидетельствует о том, что тоническая секреция ЛГ существенно не повышалась. Очевидно, ткань трансплантированных яичников секретировала эстрогены в достаточном количестве, чтобы сдержать посткастрационное усиление тонической секреции гонадотропинов.

Таким образом, различия в числе и морфологической характеристике желтых тел в трансплантатах у контрольных и обработанных нейротропными средствами самцов крыс отражают разницу в величине подъема уровня гонадотропинов. Феминизация нейроэндокринных центров регуляции секреции гонадотропинов у самцов крыс в наибольшей степени обнаружена после введения ингибиторов синтеза катехоламинов и серотонина.

Одновременно изучали способность нейротропных препаратов предотвращать маскулинизацию гипоталамуса экзогенными андрогенами у самок крыс в критическом периоде ПДМ. ТП инъецировали однократно в дозе 250 мкг на 3-й или 4-й день после рождения. Нейротропные средства вводили в течение 5 дней, начиная с момента андрогенизации, по изложенной для самцов схеме. Регистрировали сроки открытия вагины, методом цитологического изучения

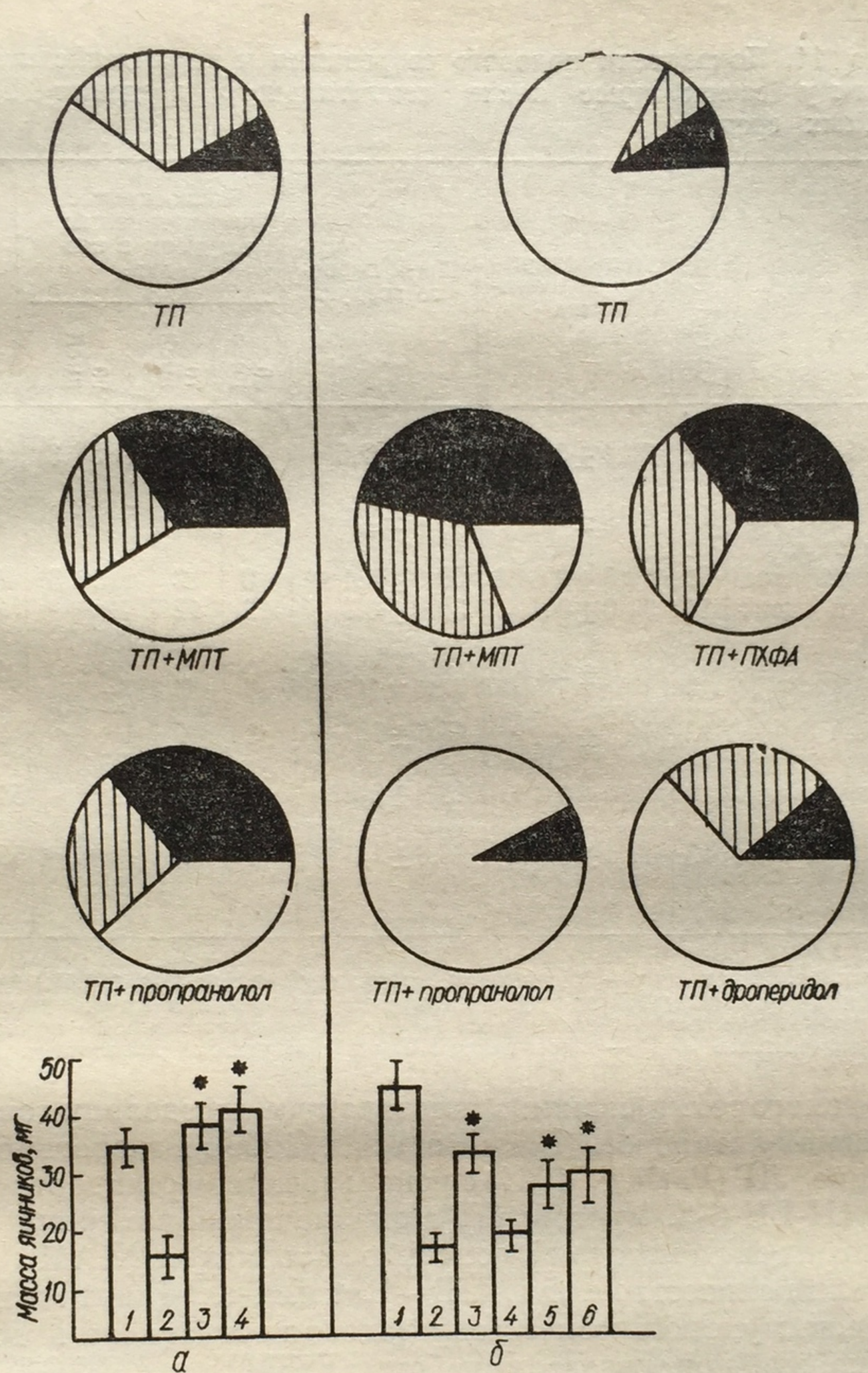


Рис. 39. Распределение крыс с нормальными и нарушенными эстральными циклами и масса яичников (мг/100 г массы тела) в 3-месячном возрасте после введения ТП и нейротропных средств на 4—8-й (*а*) и 3—7-й (*б*) дни жизни.

Светлый сектор — персистентный эструс, черный — нормальный, заштрихованный — нерегулярный цикл; *1* — контроль, *2* — ТП, *3* — ТП + МПТ, *4* — ТП + пропранолол, *5* — ТП + ПХФА, *6* — ТП + дроперидол. Звездочкой обозначена достоверная разница ($P < 0,01$) по сравнению с животными, получавшими только ТП.

вагинальных мазков исследовали половую цикличность и в каждой группе выявляли число крыс с персистентным эструсом.

В 3-месячном возрасте крыс декапитировали под легким эфирным наркозом, репродуктивные органы использовали для гистологического и морфометрического анализа. С помощью методов

Таблица 11. **Показатели полового созревания и характеристика половой цикличности у самок крыс после неонатального введения ТП и нейротропных средств**

Условия опыта	Число крыс	День открытия влагалища	День первого эструса	Число крыс с персистентным эструсом в возрасте			День начала персистентного эструса
				50 дней	70 дней	90 дней	
ТП на 4-й день жизни	12	39,1±0,5	43,5±0,5	1	5	7 (58,3)	52,2±4,5
ТП + МПТ в крахмальном геле	12	41,2±0,7 *	47,5±2,1	2	2	5 (41,6)	50,0±4,1
ТП + пропранолол	11	42,5±0,6 **	59,0±4,1 **	0	2	4 (36,3)	67,0±7,7
ТП на 3-й день жизни	14	39,0±0,8	39,0±0,7	12	12	12 *** (85,7)	38,4±0,7
ТП + МПТ (эфирное соединение)	9	42,3±2,1	48,8±1,8 **	0	2	2 ** (22,2)	48,5±4,3 *
ТП + ПХФА	12	44,3±1,4 *	45,6±1,8 **	3	4	4 * (33,3)	43,7±3,0 *
ТП + дроперидол	19	42,0±0,8 *	43,2±0,9 **	5	8	12 (63,1)	51,3±2,0 **
ТП + пропранолол	13	47,5±1,8 **	48,8±1,6 **	4	7	12 **** (92,3)	55,5±3,5 **

Примечание. В скобках — % андрогенстерильных самок; * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$ по сравнению с соответствующими группами андрогенизированных крыс; *** в том числе 5 самок с закрытым влагалищем и гистологически подтвержденной корнификацией влагалищного эпителия; **** — в том числе 3 самки с закрытым влагалищем.

биологического тестирования в гипоталамусе определяли гонадотропин-рилизинг-активность (Fraschini et al., 1966), в аденогипофизе — содержание ЛГ (Parlow, 1961) с использованием стандартного препарата NIH-LH-S-8. Уровень ЛГ в плазме крови измеряли радиоиммунологическим методом с помощью материалов NIAMD (США) и выражали количеством NIAMD—Rat LH-RP-1 на 1 мл плазмы. Для радиоиммунологического определения эстрадиола и прогестерона в плазме использовали наборы ESTRK и PROGK фирмы «International CIS» (Франция). Во всех опытах забор материала для анализа производили в интервале 10—14 ч дня с учетом стадии эстрального цикла.

Ановуляторный синдром наблюдался у 85,7% крыс, андрогенизированных на 3-й день после рождения, и у 58,3%, получавших ТП на 4-й день. Введение нейротропных средств одновременно с ТП оказывало в большей или меньшей степени выраженное защитное действие (рис. 39, табл. 11). В частности, это выражалось в предотвращении преждевременного открытия влагалища. Только в одной из групп, животные которой получали МПТ (эфирное соединение) с 3-го дня жизни, срок открытия вагины (42,3 ± 2,1 дня) занимал промежуточное положение между группой андрогенизи-

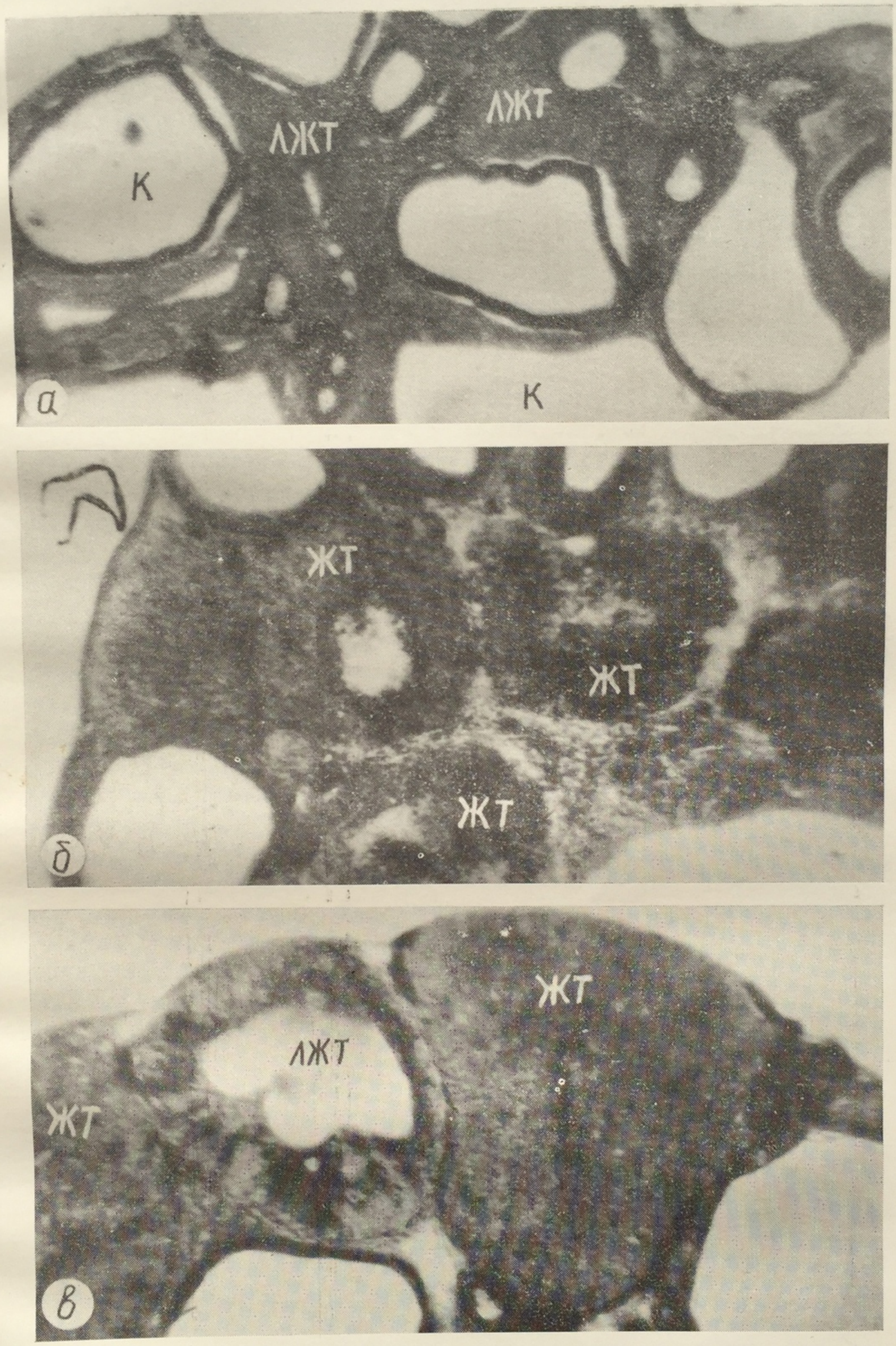


Рис. 38. Овариальные трансплантаты в передней камере глаза кастрированных крыс-самцов, получавших нейротропные препараты в неонатальном периоде; гематоксилин-эозин. ×24,5:

а — контроль; *б* — α-метил-*п*-тирозин; *в* — *п*-хлорфенилаланин; *К* — киста, *ЛЖТ* — ложное желтое тело, *ЖТ* — желтое тело.

...ованных (39,0 ± 0,8 дня) и кон...
...но не отличался достоверно от
...ция произошло у всех пол...
...МП, ПХФА и дроперидол о...
...у 35,7% крыс, обработанных
...оставалось закрытым до конц...
У большинства андрогенизи...
нейротропными препаратами, вр...
первым эструсом не превыша...
ным животным. В других сл...
мени появления этих призн...
эструс возникал лишь через
галища.

Введение нейротропных
крыс с персистентным эстру...
Наиболее убедительные рез...
на 3-й день после рождения
залось эфирное соединение
половую цикличность, в
трольной группе самок, по...
но, что превентивная ак...
несмотря на менее выра...
введении ТП на 4-й день
По-видимому, это связано
рата в кровь. Количеств...
составляло 58,4% проти...

Достаточно выражен...
генизированных на 3-й де...
рующих животных) и знач...
Эффективность пропрано...
времени андрогенизации.
вую цикличность, после
жизни составляло 63,7%,
вообще не предотвращал...
нако персистентный эстр...
нем на 17,1 дня).

Одним из обязательны...
развивающегося после
резкое уменьшение разме...
пропранолол при введении
ным предотвратить это уме...
лась полная (при андроге...
(при андрогенизации на 3-...
сочетанном введении ТП
жизни масса яичников до...
казателя у андрогенстер...
33,9 ± 4,7, ПХФА — 26,8...
на 100 г массы тела против

рованных (39,0 ± 0,8 дня) и контрольных самок (44,7 ± 1,5 дня), но не отличался достоверно от этих двух групп. Открытие влагалища произошло у всех подопытных животных, получавших МПТ, ПХФА и дроперидол одновременно с ТП, в то время как у 35,7% крыс, обработанных только ТП на 3-й день жизни, оно оставалось закрытым до конца наблюдения.

У большинства андрогенизированных крыс, обработанных нейротропными препаратами, время между открытием влагалища и первым эструсом не превышало 1—2 сут, что свойственно нормальным животным. В других случаях отмечена диссоциация во времени появления этих признаков полового созревания и первый эструс возникал лишь через 4,8—16,5 дней после открытия влагалища.

Введение нейротропных средств значительно уменьшало число крыс с персистентным эструсом и отдаляло время его наступления. Наиболее убедительные результаты получены при андрогенизации на 3-й день после рождения. Самым эффективным протектором оказалось эфирное соединение МПТ. Количество крыс, сохранивших половую цикличность, в этой группе составило 77,8%, а в контрольной группе самок, получавших только ТП,— 14,3%. Интересно, что превентивная активность МПТ в крахмальном геле, несмотря на менее выраженные последствия андрогенизации при введении ТП на 4-й день жизни, проявилась в меньшей степени. По-видимому, это связано с недостаточным проникновением препарата в кровь. Количество циклирующих животных в этой группе составляло 58,4% против 41,7% у андрогенизированных.

Достаточно выраженное защитное действие у крыс, андрогенизированных на 3-й день жизни, оказал ПХФА (66,7% циклирующих животных) и значительно меньшее — дроперидол (36,9%). Эффективность пропранолола не была постоянной и зависела от времени андрогенизации. Количество самок, сохранивших половую цикличность, после введения пропранолола с ТП на 4-й день жизни составляло 63,7%, а после введения на 3-й день пропанолол вообще не предотвращал андрогензависимую стерильность. Однако персистентный эструс у этих крыс наступал позже (в среднем на 17,1 дня).

Одним из обязательных признаков ановуляторного синдрома, развивающегося после неонатальной андрогенизации, является резкое уменьшение размеров яичников. В наших опытах только пропранолол при введении его с 3-го дня жизни оказался неспособным предотвратить это уменьшение, в остальных случаях наблюдалась полная (при андрогенизации на 4-й день) или частичная (при андрогенизации на 3-й день) нормализация (см. рис. 39). При сочетанном введении ТП и нейротропных препаратов с 3-го дня жизни масса яичников достоверно превышала величину этого показателя у андрогенстерильных крыс: после введения МПТ — 33,9 ± 4,7, ПХФА — 26,8 ± 3,2, дроперидола — 28,2 ± 3,8 мг на 100 г массы тела против 15,3 ± 0,9 мг на 100 г у обработанных

11 1—434

Таблица 12. Содержание ЛГ-РГ в гипоталамусе, ЛГ в аденогипофизе, эстрадиола и прогестерона в плазме крови самок крыс 3-месячного возраста после совместного введения ТП и нейротропных средств в неонатальном периоде

Условия опыта	Стадия полового цикла	ЛГ-РГ, Δ мкг ЛГ на гипоталамус	ЛГ, мкг ЛГ на аденогипофиз	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нг/мл
Контроль	П	3,0 (5)	2,1 (7)	72,5±13,3 (5)	17,2±1,3 (7)
	Э	0,8 (5)	1,0 (12)	61,0±9,1 (8)	19,2±1,9 (6)
ТП	ПЭ	2,1 (11)	3,9 (7)	40,4±3,2 * (8)	8,8±1,0 * (10)
ТП + МПТ	П	3,6 (3)	7,4 (3)	60,2±6,1 (3)	17,7±3,2 (3)
	Э	5,7 (4)	—	45,4±2,7 (4)	6,8±1,4 * (4)
	ПЭ	—	—	45,8±12,9 (2)	—
ТП + ПХФА	П	3,9 (4)	13,4 (3)	67,3±15,5 (3)	19,3±1,7 (3)
	Э	2,0 (4)	4,5 (4)	54,7±13,3 (4)	13,2±3,0 (4)
	ПЭ	—	3,9 (4)	45,6±11,4 (3)	11,7±2,5 (3)
ТП + дроперидол	П	2,0 (4)	15,4 (4)	64,2±11,8 (4)	19,7±1,9 (4)
	Э	1,8 (3)	5,9 (3)	46,7±10,3 (3)	14,4±2,8 (3)
	ПЭ	—	3,1 (12)	67,0±7,7 (8)	12,8±0,9 * (5)
ТП + пропранолол	ПЭ	—	2,3 (12)	51,9±5,7 (8)	12,5±1,9 * (9)

Примечание. В скобках — число животных; ПЭ — персистентный эструс, П — проэструс, Э — эструс; * разница достоверна ($P<0,05$) по сравнению с контролем в стадии эструса.

только ТП ($P < 0,01$), но все же оставалась меньшей по сравнению с контролем (44,6 ± 1,3 мг на 100 г, $P < 0,05$).

В яичниках крыс, у которых проявилось защитное действие нейротропных препаратов, содержались фолликулы на всех стадиях развития и обнаруживались постовуляторные желтые тела. Вместе с тем размеры желтых тел у животных в некоторых группах были уменьшены. Средний диаметр желтых тел в контроле в стадии проэструса равнялся 766,2 ± 20,7 мкм и в стадии эструса — 753,5 ± 17,7 мкм. У андрогенизированных самок, получавших МПТ с 3-го дня жизни, диаметр желтых тел уменьшался до 672,8 ± ± 2,2 мкм в проэструсе ($P < 0,01$) и 657,7 ± 12,5 мкм в эструсе ($P < 0,01$).

Превентивный эффект в матке проявлялся наиболее полно после введения МПТ совместно с ТП. У части животных разрастание эндометрия, его складчатость, развитие желез полностью соответствовали стадии цикла и нормальному гормональному статусу. Степень превентивного действия дроперидола и ПХФА подвержена индивидуальным колебаниям.

В какой мере морфологические критерии превентивного действия нейротропных средств коррелируют с уровнем гонадотропинов и половых стероидов? Ответ на этот вопрос дают результаты гормональных исследований, представленные в табл. 12 и на рис. 40.

У крыс, обработанных только ТП на 3-й день после рождения,

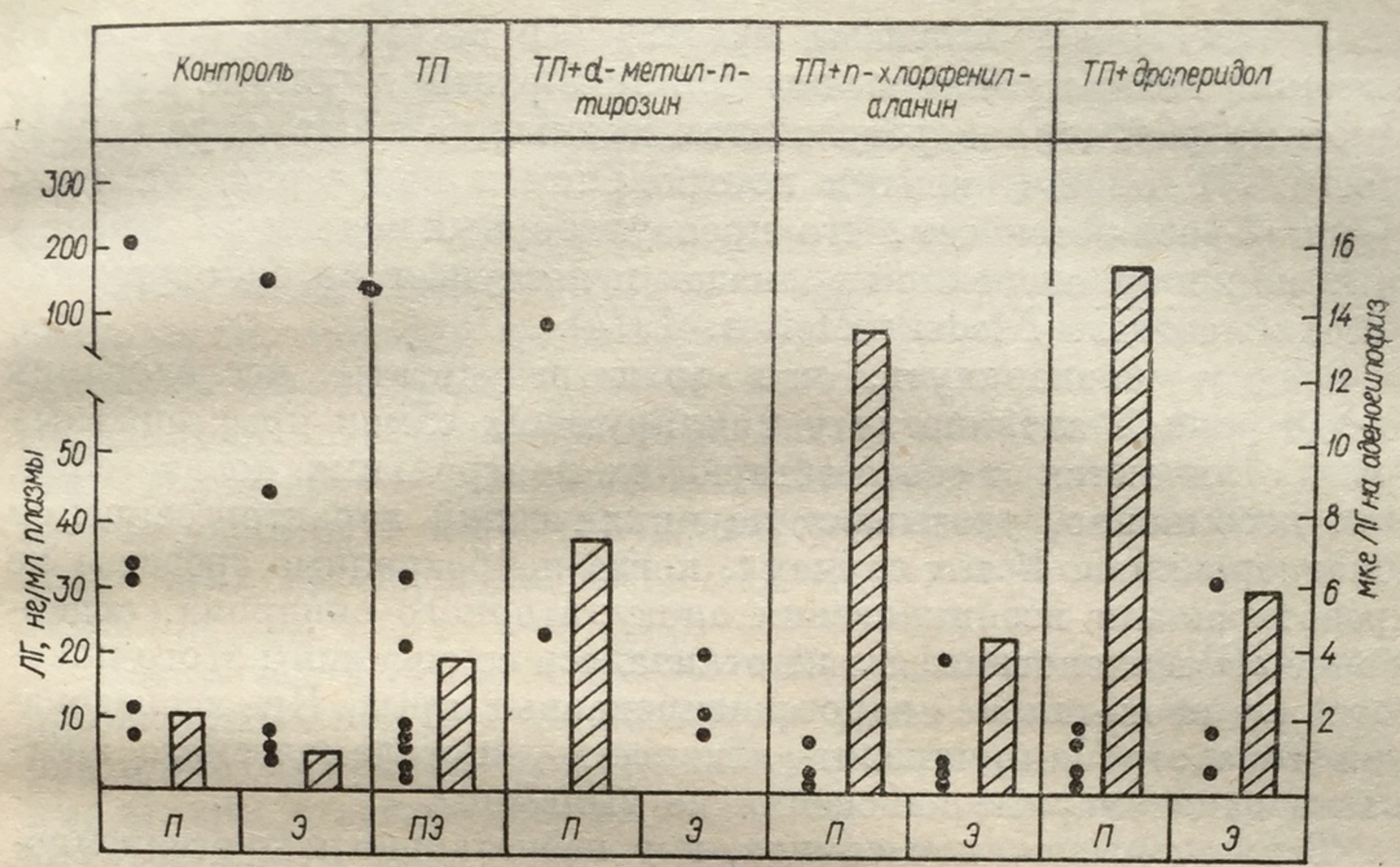


Рис. 40. Уровень ЛГ в аденогипофизе и плазме крови половозрелых самок крыс трехмесячного возраста после совместного введения ТП и нейротропных средств в раннем постнатальном периоде:

ПЭ — персистентный эструс, *П* — проэструс, *Э* — эструс. Кружочки — индивидуальные величины ЛГ плазмы, столбики — среднее содержание ЛГ в аденогипофизе в группе животных.

концентрация эстрадиола и особенно прогестерона в плазме крови значительно снижена. Одновременное с ТП введение МПТ, ПХФА и дроперидола сохраняло нормальный проэструсный уровень овариальных стероидов. Только в стадии эструса МПТ не предотвращал уменьшения содержания прогестерона, что согласуется с уменьшением размеров желтых тел, но, как уже указывалось, не отразилось на гистологической картине матки. У всех остальных подопытных животных в стадии эструса концентрации половых стероидов достоверно не отличались от контроля, хотя и имели тенденцию к уменьшению.

Введение нейротропных средств в раннем постнатальном периоде способствовало сохранению циклического типа секреции ЛГ у андрогенизированных самок, о чем судили по его содержанию в аденогипофизе и плазме. У циклирующих крыс, получавших ТП совместно с ПХФА или дроперидолом, отмечено характерное для раннего проэструса повышение содержания ЛГ в аденогипофизе при низком уровне гормона в плазме. В группе неонатально андрогенизированных крыс, получавших МПТ, как и в контрольной группе, уменьшение содержания ЛГ в аденогипофизе коррелировало с подъемом уровня гонадотропина в плазме, который обычно наблюдается с середины дня проэструса (Butcher et al., 1974).

У подопытных животных в стадии проэструса содержание ЛГ в аденогипофизе превышало контрольные значения, а в плазме крови было несколько сниженным. Такое запаздывание преовуляторного выброса ЛГ из гипофиза в кровь обусловлено, веро-

ятно, изменением биоритма триггерного механизма регуляции секреции гонадотропинов под влиянием нейротропных средств. Заметные различия в результатах индивидуальных определений уровня ЛГ плазмы внутри контрольной и некоторых опытных групп объясняются тем, что преовуляторный подъем ЛГ имеет у крыс широкий временной диапазон и наступает не одновременно у всех животных (Kledzik, Meites, 1974).

Следует подчеркнуть, что хотя результаты исследования гонадотропной активности у циклирующих самок крыс опытных групп отличаются от соответствующих контрольных показателей, они, несомненно, указывают на циклический характер секреции гонадотропинов. В тех случаях, когда нейротропные средства не предотвращали возникновения ановуляторного синдрома, содержание ЛГ в аденогипофизе не отличалось от величины этого показателя у неонатально андрогенизированных крыс. При исследовании гонадотропин-рилизинг-активности гипоталамического экстракта закономерные изменения не выявлены.

Таким образом, и у самцов, и у неонатально андрогенизированных самок крыс обнаружена способность МПТ и ПХФА препятствовать маскулинизации нервных центров регуляции секреции гонадотропинов в критической фазе ПДМ. В отношении адреноблокаторов мы не смогли прийти к аналогичному заключению ввиду слабого демаскулинизирующего эффекта дроперидола и пропанолола или же полного отсутствия его.

В нашей лаборатории Н. Д. Носенко проверила возможность того, что отсутствие эффекта от фармакологической блокады адренорецепторов связано с недостаточными дозировками использованных препаратов. ТП вводили на 3-й день жизни, инъекционные дозы дроперидола и пропранолола были увеличены до 40 мкг, что соответственно в 10 и 4 раза превышало вводимые ранее дозы препарата. Дальнейшее увеличение доз было невозможным ввиду гибели крысят.

В 3-месячном возрасте ановуляторный синдром обнаружен у 60% самок, получавших ТП без адреноблокаторов. Несмотря на десятикратное увеличение дозы, дроперидол не только не предотвращал эффектов неонатальной андрогенизации, но даже увеличивал число андрогенстерильных крыс до 90%. Введение ТП на фоне блокады β-адренорецепторов пропранололом вызывало персистентный эструс только у 40% крыс по сравнению с 60% в контрольной группе, но это различие не получило статистического подтверждения. Пропранолол не препятствовал преждевременному половому созреванию у неонатально андрогенизированных самок. Масса яичников, матки и аденогипофиза была одинаковой у крыс всех опытных групп независимо от того, получали они только ТП или ТП в сочетании с пропранололом или дроперидолом.

Результаты этих экспериментов еще более укрепили наше убеждение в том, что имеется отчетливая диссоциация в частоте и выраженности превентивного действия ингибиторов синтеза

биогенных моноаминов, с одной стороны, и адреноблокаторов — с другой, в смысле их способности препятствовать маскулинизации гипоталамуса тестикулярными андрогенами. Слабое и непостоянное защитное действие адреноблокаторов указывает на то, что процессы, связанные с участием норадреналина в ПДМ, происходят, вероятно, на пресинаптическом уровне.

Такое заключение выводит нас за рамки традиционной нейрофизиологии, которая рассматривает систему адренорецепторов как обязательное промежуточное звено в реализации биологического действия катехоламинов. Приходится допустить, что влияние нейромедиаторов на процессы ПДМ не требует для своего осуществления участия α- и β-адренорецепторов. Возможные пути реализации этих эффектов моноаминов рассматриваются в следующей главе.

Поскольку и МПТ, и ПХФА оказались весьма эффективными протекторами половой цикличности у неонатально андрогенизированных самок и феминизировали у самцов крыс нейроэндокринные центры, ответственные за регуляцию секреции гонадотропинов, мы вынуждены были сделать вывод, что и катехоламины, и серотонин опосредуют влияние тестикулярных андрогенов на ПДМ. В общем антагонистический характер участия катехоламинов и серотонина в нейроэндокринной регуляции гонадотропной функции гипофиза у половозрелых животных не исключает возможности их совместного участия в гормонозависимой дифференциации мозга в раннем онтогенезе. Однако для окончательного заключения нужно было сопоставить протекторную активность МПТ и ПХФА с вызываемыми ими изменениями концентрации биогенных моноаминов в гипоталамусе.

Исследования, недавно проведенные в этом направлении в нашей лаборатории Н. Д. Носенко, состояли в количественном определении норадреналина, дофамина и серотонина в гипоталамусе самок крыс, получавших в раннем постнатальном периоде жизни ТП (на 3-й день), ТП в комбинации с МПТ или ПХФА в полном соответствии с приведенной схемой основных экспериментов или растворители препаратов (контроль). Для определения биогенных моноаминов крысят декапитировали через 1,5 ч после последней инъекции МПТ или ПХФА.

Как видно из табл. 8, введение МПТ одновременно с ТП полностью блокировало индуцируемый ТП подъем концентрации норадреналина и нормализовало концентрацию серотонина в гипоталамусе новорожденных крыс. Неожиданным и интересным оказалось то, что и ПХФА, который считают избирательным средством торможения синтеза серотонина, почти столь же эффективно, как МПТ, препятствовал увеличению гипоталамической концентрации норадреналина под влиянием ТП и уменьшению концентрации серотонина.

Анализируя данные литературы о влиянии ПХФА на содержание биогенных моноаминов в тканях головного мозга, Е. В. Нау-

менко и Н. К. Попова (1975) подчеркивают, что биологические эффекты ингибитора зависят от ряда факторов, таких, как качество и доза препарата, вид животного, сроки исследований и др. Не всегда удается получить выраженное уменьшение концентрации серотонина в мозге. Наряду с этим ПХФА нередко вызывает падение концентрации катехоламинов.

Результаты наших опытов подтверждают эти наблюдения. Проверка фармакологических свойств применявшегося в нашей лаборатории препарата ПХФА на половозрелых самцах крыс показала, что через 3 сут после подкожного введения ПХФА в дозе 300 мг/кг массы тела концентрация серотонина в гипоталамусе не изменяется, в то время как концентрация норадреналина понижается на 42, а дофамина — на 50%. И в опытах с введением ПХФА вместе с ТП новорожденным крысятам-самкам не обнаружено изменений уровня серотонина, которые соответствовали бы характеристике ПХФА как ингибитора триптофангидроксилазы. В данном случае превалировало неспецифическое симпатолитическое влияние ПХФА, благодаря которому ТП не увеличивал содержания норадреналина в гипоталамусе новорожденных самок.

Если серотонин не принимает участия в половой дифференциации нервных механизмов, регулирующих секрецию гонадотропинов, то как объяснить снижение его концентрации в гипоталамусе у неонатально андрогенизированных самок? Анализируя результаты опытов с комбинированным введением ТП и МПТ новорожденным самкам крыс, мы обратили внимание, что специфическая блокада синтеза катехоламинов в этом случае сопровождалась нормализацией гипоталамического уровня серотонина. Это позволяет рассматривать снижение уровня серотонина у неонатально андрогенизированных крыс как вторичное по отношению к колебаниям уровня норадреналина.

Таким образом, мнение о значении серотонина как одного из ведущих факторов андрогензависимой ПДМ, высказанное Ladosky, Gaziri (1970), Giulian et al. (1973), не подтверждается результатами наших наблюдений.

Не подтверждается и допущение о возможном участии дофамина в ПДМ. В результате совместного введения ТП и МПТ новорожденным самкам крыс концентрация дофамина в гипоталамусе на 7-й день жизни резко снижалась, а после введения ТП с ПХФА значительно возрастала (см. табл. 8). Несмотря на разнонаправленность изменений, оба вещества (МПТ и ПХФА) оказались эффективными в плане предотвращения ановуляторного синдрома, что является серьезным аргументом против участия дофамина в андрогензависимой ПДМ.

В результате анализа представленных данных мы пришли к заключению, что среди биогенных моноаминов мозга норадреналин является ведущим нейромедиатором, опосредующим влияние андрогенов на половую дифференцнацию нейроэндокринной системы регуляции гонадотропной функции гипофиза.

Глава 7

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПДМ

О ЗНАЧЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СВЯЗЫВАНИЯ ЭСТРАДИОЛА ЦИТОРЕЦЕПТОРАМИ МОЗГА

В ходе исследования ПДМ возникло немало дискуссионных вопросов, но только некоторые из них длительное время привлекают к себе столь пристальное внимание, как вопрос о значении эстрадиолсвязывающих белков головного мозга. Это не случайно, поскольку постулат о пусковой роли эстрогенов в преовуляторном выбросе гонадотропинов предполагает существование в компетентных структурах мозга эстрогенчувствительных нейронов. Общепризнано, что необходимой предпосылкой чувствительности клеток к эстрогенам, как и к другим гормонам, является наличие в них специфических макромолекулярных рецепторов белковой природы— ядерных и цитоплазматических (см. Розен, 1977).

Последовательность событий, развивающихся при контакте стероидных гормонов с клеткой-мишенью, представляют в настоящее время следующим образом. Молекула стероида свободно проникает через клеточную мембрану внутрь клетки и в цитозоле связывается с молекулой специфического рецептора, что соответствует приему гормонального сигнала. Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс подвергается температурозависимой трансформации, благодаря которой он приобретает способность транслоцироваться в ядро. В хроматине ядра гормон-рецепторный комплекс с помощью специализированных участков рецепторной молекулы соединяется с соответствующим акцептором (ДНК, кислые белки и др.). Результатом такого взаимодействия является, по-видимому, прямая или опосредованная через дерепрессию активация генов с последующим синтезом РНК, структурных и функциональных белков (в том числе ферментов), репликацией ДНК и т. д.

Однако не все виды биологического действия стероидов инициируются в ядре, часть из них реализуется в цитозоле, рибосомах, цитоплазматических информосомах, но тоже при участии специфических рецепторов. Это положение современной теории механизма действия стероидных гормонов представляется нам особенно важным. Дело в том, что на переход стероида в ядро затрачиваются

минуты, и без допущения внеядерного действия стероидов трудно было бы представить, каким образом они при контакте с нейроном очень быстро изменяют его импульсную активность.

Авторадиографические и биохимические исследования показали наличие эстрогенсвязывающих участков в самых различных областях мозга. Максимальное количество циторецепторов эстрадиола сосредоточено в преоптической области, срединном возвышении гипоталамуса и в аденогипофизе (Kato, 1974). Специфические циторецепторы эстрадиола обнаружены в амигдале и неокортексе (Ginsburg et al., 1973). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что поведенческие эффекты эстрогенов опосредуются рецепторными молекулами, которые по своим физико-химическим характеристикам идентичны циторецепторам, вовлеченным в действие эстрогенов на репродуктивные органы и регуляцию секреции гонадотропных гормонов.

Не только у самок, но и у самцов в мозге и гипофизе обнаружены циторецепторы эстрадиола, характеризующиеся высоким сродством к гормону и специфичностью связывания. Полагают, что они играют важную роль в регуляции репродуктивной функции.

Согласно известной гипотезе венгерского ученого Б. Флерко, в основе механизма ПДМ находится десенсибилизация андрогенами эстрогенчувствительных нейронов гипоталамуса, прежде всего центра циклической секреции гонадотропинов. Эта десенсибилизация осуществляется посредством уменьшения эстрадиолсвязывающей способности нейронов, точнее, такого изменения системы синтеза циторецепторов, которое у неонатально андрогенизированных животных в половозрелом возрасте обусловливает более низкую концентрацию рецепторных молекул. Таким путем, по утверждению автора гипотезы, осуществляется функциональная инактивация нейронов в опосредовании положительной и отрицательной обратных связей между эстрогенами и аденогипофизом. В результате теряется способность к циклической секреции гонадотропинов у самцов и по этой же причине развивается ановуляторный синдром у самок.

В подтверждение гипотезы приводятся данные о снижении поглощения меченого эстрадиола тканями переднего гипоталамуса, а также в гипофизе и матке овариэктомированных андрогенстерильных самок крыс (Petrusz, Flerko, 1965; Flerko, Mess, 1968; Flerko et al., 1969, 1971; Флерко, 1972; Flerko, 1974). Относительное распределение радиоактивности у андрогенстерильных животных, овариэктомированных в зрелом возрасте, не отличается от такового у контрольных крыс, но поглощение меченого гормона передним и средним отделами гипоталамуса, аденогипофизом и маткой значительно уменьшается по сравнению с контролем.

Аналогичные изменения эстрадиолсвязывающей способности у неонатально андрогенизированных самок крыс описали и другие авторы (Tuohimaa et al., 1969; Vertes, King, 1969). Однако встре-

чаются сообщения и об отсутствии нарушений связывания эстрадиола в гипоталамусе (Green et al., 1969; McGuire, Lisk, 1969) и аденогипофизе (Green et al., 1969; Tuohimaa, Johansson, 1971).

Whalen (1974), ссылаясь на неопубликованные данные Maurer, сообщает, что в период с 1966 по 1973 г. опубликовано не менее 18 работ, в которых сравнивали поглощение и задержку меченого эстрадиола в различных областях мозга самцов, самок и неонатально андрогенизированных самок крыс. Хотя подробности методики исследований несколько отличались, все же можно дать общую оценку результатов. В 10 работах авторы пришли к заключению об уменьшении накопления меченого эстрадиола в преоптико-переднегипоталамической области под влиянием эндогенной и экзогенной неонатальной андрогенизации. Авторы остальных 8 сообщений не наблюдали отчетливых половых различий в накоплении гормона. В дополнение к этому Whalen (1974) сообщает об отрицательных результатах аналогичных экспериментов, выполненных в руководимой им лаборатории.

В чем причина указанных расхождений? Green et al. (1969) пытались ответить на этот вопрос, сравнивая поглощение эстрадиола у взрослых самцов, самок и неонатально андрогенизированных самок крыс одного и того же возраста, но с разной массой тела, а также у животных с одинаковой массой тела, но отличающихся по возрасту приблизительно на три недели. Накануне опыта животных кастрировали, радиоактивность тканей измеряли через 30 мин после введения одной и той же дозы меченого эстрадиола. В первом опыте авторы наблюдали заметное уменьшение поглощенной радиоактивности в переднем гипоталамусе и гипофизе андрогенстерильных самок, во втором — нет, к тому же во втором опыте отсутствовали половые различия эстрадиолсвязывающей способности. Они заключили, что половые различия поглощения эстрадиола гипоталамусом и гипофизом, а также уменьшение этого показателя у неонатально андрогенизированных самок обусловлены разной массой тела (самцы и неонатально андрогенизированные самки крыс тяжелее интактных самок того же возраста), т. е. неодинаковым распределением в организме одной и той же дозы гормона.

Flerko et al. (1971) повторили свои исследования, обратив особое внимание на стандартизацию массы тела в опытных и контрольных группах. Они не смогли подтвердить выводов Green et al. (1969). Возможно, указанное несоответствие экспериментальных данных объясняется тем, что в отличие от своих оппонентов, Flerko et al. (1971) определяли радиоактивность тканей не через 30 мин, а через 2 ч после введения метки.

Фактор времени в оценке экспериментальных данных в этом случае имеет, по-видимому, особое значение. В тех работах, где изучалось поглощение меченого эстрадиола через 1 ч после введения метки, уменьшение радиоактивности обнаруживали лишь в гипоталамусе и матке (Tuohimaa, Johansson, 1971) или только в матке андрогенстерильных самок (Maurer, Woolley, 1974 a).

Не все авторы, изучавшие поглощение меченого эстрадиола компонентами нейроэндокринной системы у андрогенстерильных самок крыс, применяли адекватный методический подход. Так, например, И. И. Дедов и соавт. (1978) не удаляли яичники до введения меченого гормона. Поэтому наблюдавшееся ими уменьшение радиоактивности в гипоталамусе и других органах подопытных животных можно расценивать как следствие не уменьшения эстрадиолсвязывающей способности тканей, а оккупации части рецепторных мест эндогенным эстрадиолом, тем более что авторы сами сообщают об увеличении концентрации эстрадиола в крови крыс с ановуляторным синдромом.

В связи с явной противоречивостью приведенных данных и важностью их для понимания механизмов ПДМ в нашей лаборатории изучалась эстрадиолсвязывающая и эстрадиолзадерживающая способность органов-мишеней самок крыс с нормальной и нарушенной ПДМ (Варга, 1975, 1977; Резников, 1977 а; Варга, Резников, 1978). Учитывая опыт предшествующих исследований, мы, во-первых, вводили меченый гормон в расчете на единицу массы тела, во-вторых, определяли радиоактивность в различные сроки после введения метки, что позволило охарактеризовать не только величину поглощения гормона, но и ретенционную способность тканей. Далее, с целью получить максимально выраженные изменения, наряду с умеренной андрогенизацией (введение 1,25 мг ТП на 5-й день жизни), применяли обработку ТП, вызывающую тяжелый ановуляторный синдром с закрытым влагалищем (по 150 мкг ТП на 2—4-й день жизни).

Распределение радиоактивности в органах изучали по достижении животными 120—140-дневного возраста. За 10 дней до опыта у них удаляли яичники, за 12 ч — лишали корма. Тритированный эстрадиол-17β высокой удельной активности вводили внутрибрюшинно в количестве 10 мкКи на 100 г массы тела. В группы отбирали крыс с близкими показателями массы тела. Некоторые подробности методики и результаты сравнения радиоактивности у андрогенстерильных крыс в зависимости от схемы обработки ТП уже приводились в главе 2 (см. табл. 5, рис. 18). Здесь же мы остановимся более подробно на динамике накопления и выведения радиоактивности из тканей у крыс, получавших по 150 мкг ТП на 2—4-й дни после рождения.

Скорость включения ^{3}H-эстрадиола в исследованные органы и ткани была неодинаковой: в матке и аденогипофизе радиоактивность достигала максимума через 1 ч с момента введения меченого стероида, тогда как в переднем гипоталамусе, среднезаднем гипоталамусе и париетальной коре — через 30 мин (рис. 41). Не обнаружено различий в скорости включения метки между контрольными и неонатально андрогенизированными животными. И у тех, и у других связывание эстрадиола было наибольшим в матке, затем, в порядке уменьшения, в переднем гипоталамусе, среднезаднем гипоталамусе и коре. Низкий уровень радиоактивности в плаз-

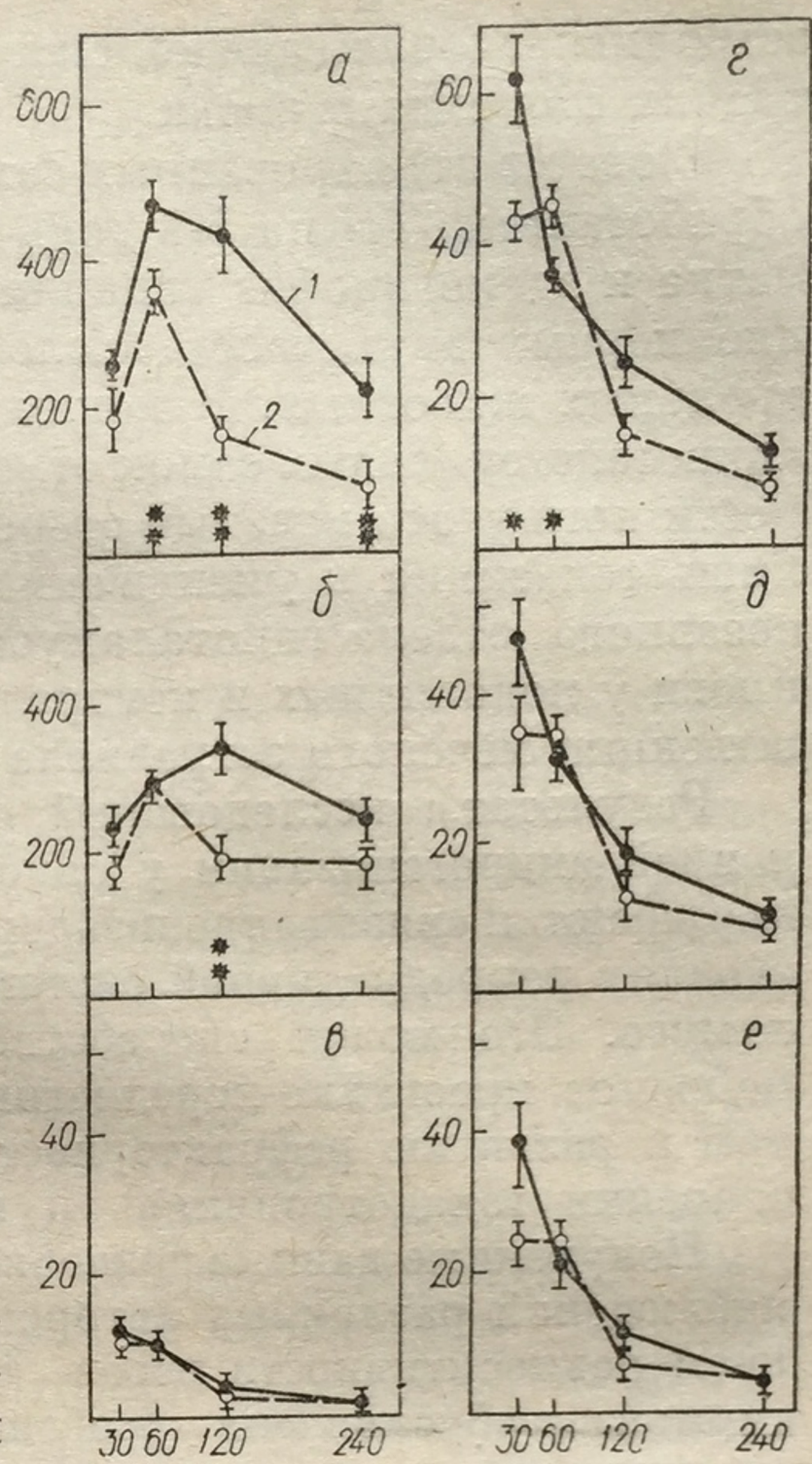


Рис. 41. Связывание и задержка ^{3}H-эстрадиола-17β в органах-мишенях и плазме крови половозрелых самок крыс с ановуляторным синдромом, развившимся после введения ТП на 2—4-й дни жизни.

По оси ординат — радиоактивность, расп/мин на 1 мг свежей ткани, по оси абсцисс — время после введения меченого гормона, мин: *а* — матка, *б* — аденогипофиз, *в* — плазма крови, *г* — передний гипоталамус, *д* — среднезадний гипоталамус, *е* — кора головного мозга; *1* — контроль, *2* — опыт. Достоверность различий между группами:* — $P < 0{,}05$; ** — $P < 0{,}02$

ме крови объясняется интенсивным поглощением гормона тканями.

В период максимальной радиоактивности в переднем гипоталамусе и матке крыс с ановуляторным синдромом содержалось значительно меньше ^{3}H-эстрадиола, чем у контрольных животных, В других органах в это время не найдено достоверных изменений. Однако в последующие сроки исследования радиоактивности выявляется уменьшение ретенционной способности переднего гипоталамуса, аденогипофиза и матки по отношению к меченому гормону. В матке и аденогипофизе андрогенстерильных крыс высокая радиоактивность сохранялась только на протяжении 1-го часа, тогда как у контрольных — в течение 2 ч с момента введения. В переднегипоталамической области крыс с ановуляторным синдромом концентрация ^{3}H-эстрадиола на протяжении 1-го часа не изменялась, тогда как у контрольных крыс количество метки уменьшалось. Вследствие этого через 1 ч после введения меченого стериода радиоактивность тканей переднего гипоталамуса у андрогенстерильных крыс оказалась достоверно более высокой, чем в контроле. Однако в течение следующего часа соотношение радиоактивности переднего гипоталамуса в этих группах подверглось инверсии, в результате чего количество метки в первой группе оказалось на 46 % ниже, чем во второй.

Отличий в задержке гормона в среднезадней области гипоталамуса у самок опытной и контрольной групп не выявлено. В коре головного мозга андрогенстерильных крыс радиоактивность через 2 ч после введения метки была ниже, чем в контроле. Практически полное совпадение динамики изменения во времени радиоактивности плазмы крови у подопытных и контрольных животных позволяет рассматривать результаты определения радиоактивности в тканях как истинное отражение их эстрадиолсвязывающей и

эстрадиолзадерживающей способности, а не как функцию концентрации стероида в крови.

У овариэктомированных самок крыс с персистентным эструсом, обработанных ТП на 5-й день после рождения, в зрелом возрасте матка и аденогипофиз накапливали меньше ^{3}H-эстрадиола в течение первых двух часов после введения метки, чем органы контрольных животных. К концу 1-го часа в переднем гипоталамусе андрогенстерильных самок отмечено выраженное снижение способности поглощать меченый стероид, в течение 2-го часа имела место лишь тенденция к уменьшению ретенции. Радиоактивность среднезаднего отдела гипоталамуса, коры головного мозга и плазмы крови у подопытных и контрольных животных через 1 и 2 ч после инъекции меченого эстрадиола была одинаковой.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что после ранней андрогенизации у самок крыс в период половой зрелости нарушаются связывание и задержка эстрадиола в наиболее важных звеньях репродуктивной системы, в том числе в переднем гипоталамусе. Это может способствовать снижению чувствительности нейронов преоптико-переднегипоталамической области к эстрогенам и развитию рефрактерности циклического центра регуляции секреции гонадотропинов к позитивному действию эстрогенов.

Полученные данные позволяют допустить, что противоречивость наблюдений различных авторов, которые ограничивались измерением радиоактивности через 1 или 2 ч после введения меченого гормона, обусловлена особенностями динамики накопления, удерживания и выведения ^{3}H-эстрадиола. Как видно из наших наблюдений, эта динамика различна у андрогенстерильных и контрольных крыс. Кроме того, она имеет некоторые особенности в зависимости от тяжести ановуляторного синдрома.

Признавая определенное значение уменьшения связывания эстрадиола нервной тканью и репродуктивными органами в патогенезе ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных самок, мы в то же время склонны относиться с большой осторожностью к мнению о первичном характере этих изменений и их ключевой роли в механизме андрогензависимой ПДМ.

Прежде всего отметим, что в онтогенезе биохимический аппарат синтеза циторецепторов эстрадиола функционирует со времени, предшествующего критическому периоду ПДМ. Еще сравнительно недавно не удавалось продемонстрировать наличие в мозге новорожденных крыс специфического связывания эстрадиола, которое присуще половозрелым животным (Plapinger, McEwen, 1973). В последние годы изучение онтогенеза гормональных рецепторов позволило обнаружить специфические циторецепторы эстрогенов в цитозоле (Barley et al., 1974; Greenstein, 1978) и ядрах (McEwen et al., 1977; Moguilewsky, Raynaud 1977; Westley, Salaman, 1977) клеток гипоталамуса и других отделов головного мозга новорожденных самцов и самок крыс. Специфичность связывания меченого гормона подтверждена блокадой рецепторов антиэстрогенами, кон-

куренцией с немеченым эстрадиолом, подавлением связывания эстрадиола диэтилстильбэстролом в опытах с использованием биохимических и авторадиографических методов. Гормональная специфичность ядерных рецепторов эстрадиола в центральной нервной системе крыс в 4- и 21-дневном возрасте одинакова, количество же их к 26-дневному возрасту увеличивается вдвое. Более низкий уровень связывания меченого эстрадиола ядерной фракцией гомогената гипоталамуса и амигдалы у новорожденных самцов по сравнению с самками того же возраста связан исключительно с присутствием тестикулярных андрогенов, которые конкурируют с эстрогенами за места связывания.

Созревание эстрадиолрецепторной системы у крыс происходит в 3—4-недельном возрасте, т. е. задолго до полного созревания и начала функционирования эстрогенчувствительного циклического нервного центра. Поэтому можно утверждать, что наличие рецепторов лишь обеспечивает возможность функционирования циклического механизма, но не инициирует его. Отсюда следует, что если и существуют половые различия связывания эстрадиола в мозге взрослых животных, то едва ли они являются причиной отсутствия циклической секреции гонадотропинов у самцов.

Половые различия у половозрелых крыс при исследовании in vivo включения меченого эстрадиола в нефракционированную ткань гипоталамуса и других областей мозга не выявляются. Не обнаруживаются они и в опытах in vitro при изучении специфического связывания гормона цитоплазматическими рецепторными белками гипоталамуса ни в количественном, ни в качественном отношениях (Korach, Muldoon, 1974; Whalen, Massicci, 1975; и др.). Исключением является работа Davies et al. (1975 b), в которой сообщается о меньшей концентрации связывающих мест в переднем гипоталамусе самцов крыс по сравнению с самками. Poppe et al. (1975) отметили меньшую эстрадиолсвязывающую способность цитоплазматической фракции средней части гипоталамуса у самцов, но не в переднем гипоталамусе, который отождествляется с циклическим центром регуляции секреции гонадотропинов.

В то же время имеются данные о существовании секс-специфических особенностей ядерного связывания эстрадиола в гипоталамусе (Whalen, Massicci, 1975). Whalen (1974) высказал мнение, что, хотя эстрадиолсвязывающая способность ядерной фракции гипоталамуса самцов крыс ниже, чем у самок, эти отличия не столь велики, чтобы обеспечить большие половые различия в поведенческих реакциях животных на воздействие эстрадиола.

Если нарушение гипоталамического связывания эстрадиола в опытах in vivo действительно является непосредственной причиной потери половой цикличности у неонатально андрогенизированных самок, то оно должно предшествовать во времени возникновению ановуляторного синдрома. Между тем, согласно наблюдениям Maurer, Woolley (1975), в возрасте 100 дней, когда уже имеется

картина персистентного эструса у неонатально андрогенизированных крыс, через 1 ч после введения ^{3}H-эстрадиола включение метки в преоптическую область, передний гипоталамус, срединное возвышение и базальный гипоталамус одинаково у нормальных самцов, самок и у самок, получавших 1,25 мг ТП на 5-й день жизни. Лишь на 200-й день жизни зафиксировано пониженное включение меченого эстрадиола в ткани гипоталамуса андрогенстерильных самок и нормальных самцов по сравнению с нормальными самками. Авторы приходят к выводу об отсутствии корреляции особенностей нервной регуляции секреции гонадотропинов и полового поведения с характером связывания эстрадиола в тканях мозга.

В то же время нельзя не отметить данных, касающихся влияния неонатальной андрогенизации на ядерное связывание эстрадиола в мозге и репродуктивных органах. Они указывают на заметное уменьшение содержания рецепторов эстрогенов в ядрах клеток гипоталамуса, гипофиза и матки андрогенстерильных животных (Vertes, King, 1971; Maurer, Woolley, 1974 b; Lobl, 1975; Thrower et al., 1978). Повреждающее влияние раннего воздействия андрогенов на комплексирование эстрогенов с ядерными рецепторами нервных структур и генитальных органов самок крыс можно считать установленным фактом.

Lobl (1975) принадлежат интересные наблюдения о появлении в цитоплазме матки андрогенстерильных крыс белков, способных ингибировать трансформацию цитоплазматического гормон-рецепторного комплекса в ядерный и его транслокацию в ядро клетки. Возможно, сходные изменения возникают в нервных клетках.

Уменьшение ядерного связывания эстрогенов наряду с торможением транслокации комплекса гормон — рецептор из цитоплазмы в ядро клетки позволяет объяснить наблюдавшееся нами уменьшение эстрадиолзадерживающей способности гипоталамуса, аденогипофиза и матки у крыс с тяжелым ановуляторным синдромом. По-видимому, в этих условиях, несмотря на сохранение нормальной концентрации цитоплазматических рецепторов, происходит ускоренная диссоциация цитоплазматических эстрадиол-рецепторных комплексов и выведение гормона из клеток.

Мы, однако, считаем, что изменения связывания эстрадиола структурами нейроэндокринной системы не являются результатом прямого воздействия андрогена на механизмы, регулирующие созревание рецепторов, а возникают вторично — вследствие нарушения секреции овариальных гормонов. Как известно, содержание рецепторов эстрадиола в органах-мишенях регулируется половыми гормонами. В частности, прогестерон индуцирует синтез цитоплазматических (Юдаев и др., 1979) и ядерных рецепторов эстрадиола (Lisk, Reuter, 1977). Нет ничего удивительного в том, что резкий дефицит прогестерона на протяжении длительного времени в организме андрогенстерильной крысы приводит к снижению связывания эстрадиола.

Сомневаясь в первичном генезе нарушений системы рецепторов

эстрадиола у неонатально андрогенизированных животных, мы в то же время допускаем, что это не исключает их участия в андрогензависимой ПДМ в качестве промежуточного звена в реализации эффекта андрогенов (после их предварительной конверсии в эстрогены).

Более реальной представляется важная роль циторецепторов эстрогенов в механизме повреждающего действия экзогенных эстрогенов на ПДМ у самок. В этом убеждают наблюдения McGuire, Lisk (1969) о необычайно резком уменьшении включения ^{3}H-эстрадиола в гипоталамус и гипофиз неонатально эстрогенизированных взрослых самок крыс в интервале между 2 и 6 ч после введения меченого гормона.

Что касается первичного механизма андрогензависимой ПДМ, то, по нашему мнению, он сводится, вероятнее всего, не к программированию мужского типа созревания стероид-рецепторной системы, а к формированию свойственного самцам типа адренергической регуляции секреции гонадотропных гормонов.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АРОМАТИЗАЦИЯ АНДРОГЕНОВ В НЕРВНОЙ ТКАНИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАТЕХОЛЭСТРОГЕНОВ И КАТЕХОЛАМИНОВ

На протяжении многих лет в своих попытках расшифровать клеточные и молекулярные механизмы ПДМ исследователи, как правило, исходили из того факта, что непосредственное маскулинизирующее действие на развивающийся мозг оказывают андрогены. Однако благодаря многочисленным работам последнего времени сформировалось представление о трансформации андрогенов в эстрогены, осуществляемой ароматизирующими ферментами нервной ткани, как необходимом условии становления ациклической секреции гонадотропинов и мужского типа полового поведения. Это представление, несмотря на кажущуюся парадоксальность, аргументируется рядом убедительных экспериментальных данных.

1. Не подлежит сомнению, что воздействие неадекватными дозами эстрогенов в раннем онтогенезе способно изменить нормальный ход ПДМ у самок и маскулинизировать нейроэндокринную систему, подобно тому, как при воздействии эндогенных и экзогенных андрогенов (см. главы 2 и 5). Это выражается в возникновении ановуляторного синдрома (персистентный эструс) у неонатально эстрогенизированных самок (Dörner et al., 1971 a; Brown-Grant, 1974). Особенно показательны в этом плане данные о блокаде овуляции у взрослых самок крыс, которым в первые дни после рождения имплантировали эстрадиол в медиально-базальный гипоталамус или преоптико-переднегипоталамическую область (Döcke, Dörnen, 1975; Marcus et al., 1977.). Имеются аналогичные факты и в отношении маскулинизации эстрогенами

поведенческих реакций у самок и неонатально кастрированных самцов крыс. В частности, введение самцам, кастрированным при рождении, 1—10 мкг эстрадиола бензола в течение первых 10 дней жизни стимулирует у взрослых самцов способность к эякуляции в ответ на введение ТП (Södersten, Hansen, 1978).

Естественно, возникает вопрос, почему у нормально развивающихся самок эстрогены материнского организма не маскулинизируют мозг. Полагают, что определенную защитную роль играет прогестерон, который препятствует формированию ановуляторного синдрома у неонатально эстрогенизированных самок. Механизм защитного действия прогестерона не связан с изменением эстрадиолсвязывающей способности мозга (Presl et al., 1975).

Еще большее физиологическое значение придают фетонеонатальному эстрогенсвязывающему белку (α-фетопротеину), который обнаружен как в плазме крови, так и в цитозольной фракции гомогената мозга новорожденных крыс (Plapinger et al., 1973) и мышей (Attardi, Ruoslahti, 1976). α-Фетопротеину свойственны большая емкость и специфичность связывания эстрадиола, в то же время его сродство к синтетическим эстрогенам (диэтилстильбэстролу и др.) невелико. Очевидно, именно поэтому дефеминизирующее действие синтетического эстрогена RU-2858 при введении новорожденным самкам крыс в 100 раз превышает эффект от введения эстрадиола бензоата. Для дефеминизации достаточно вводить в течение первых пяти дней жизни всего лишь по 0,5 нг RU-2858 (Doughty et al., 1975a). Следовательно, даже небольшие, физиологические количества эстрогенов могут обусловить мужской тип ПДМ при условии, что α-фетопротеин не будет препятствовать этому. Предполагают, что α-фетопротеин плазмы и тканей мозга связывает эстрогены материнского организма, циркулирующие в крови плода, обеспечивая тем самым защиту мозга от маскулинизирующего (дефеминизирующего) влияния эстрогенов в ходе половой дифференциации (Gorski et al., 1973; McEwen et al., 1976, 1977).

2. Обнаружена корреляция между стерилизующим эффектом андрогенов в критическом периоде ПДМ и их способностью превращаться в ароматические стероиды, т. е. эстрогены. Метаболической ароматизации подвергаются тестостерон, андростендион, при этом образуются соответственно эстрадиол и эстрон. Восстановление кольца А в молекуле стероида лишает его возможности трансформироваться в эстроген. К неароматизируемым андрогенам относятся, в частности, 5α-дигидротестостерон и андростерон.

Из многочисленных работ такого рода мы остановимся только на некоторых, наиболее показательных.

После введения самкам крыс не позднее 5-го дня жизни 100 мкг ТП или 100 мкг дигидротестостерона пропионата персистентный эструс, отсутствие желтых тел в яичниках и другие признаки блокады овуляции в возрасте 3—5 мес обнаруживают только у животных, обработанных ТП (Ulrich et al., 1972; Morishita

Таблица 13. **Влияние введения ТП и дигидротестостерона пропионата (ДГТП) новорожденным самкам крыс на регуляцию секреции гонадотропинов в половозрелом возрасте (Korenbrot et al., 1975)**

Условия опыта	День открытия влагалища	Овариальная цикличность в возрасте 45 дней *, %	Ацикличность вагинальных мазков, %	Овариальная цикличность в возрасте 100 дней *, %	Масса яичников, мг/100 г
Масло (контроль)	38,9±0,6 (25)	100 (24)	16 (24)	100 (25)	30,1±0,8 (25)
ТП (50 мкг)	34,5±0,8 (8)	0 (9)	100 (6)	0 (9)	12,4±1,2 (9)
ДГТП (50 мкг)	34,8±0,7 (10)	100 (10)	20 (9)	100 (9)	30,0±1,0 (9)
ДГТП (150 мкг)	35,2±0,3 (10)	100 (10)	10 (10)	100 (10)	33,0±0,8 (10)

Примечание. В скобках — число крыс в группе. В графах, обозначенных звездочкой, приведено число крыс, у которых в яичниках обнаружены желтые тела.

et. al., 1975). Аналогичные результаты получили Korenbrot et al. (1975), которые инъецировали самкам крыс на 2, 4, 6, 8 и 10-й дни жизни ТП или дигидротестостерона пропионат в суммарной дозе 50—150 мкг (табл. 13).

McDonald, Doughty (1974) сравнили способность 1 мкг ТП и 10 мкг каждого из семи андрогенных соединений, вводимых ежедневно в течение пяти дней после рождения, предотвращать появление овариальных циклов у взрослых крыс. Выраженный блокирующий эффект отмечен только после неонатальной обработки неароматизирующимися андрогенами, в то время как 5α-восстановленные стероиды были полностью или частично неэффективными, несмотря на вызываемую ими маскулинизацию наружных гениталий.

Booth (1976) в своей работе исходила из того, что гидроксилирование стероидной молекулы в кольце А является начальным этапом ароматизации андрогенов и, следовательно, 19α-окситестостерон в процессе ПДМ должен маскулинизировать нейроэндокринные центры, ответственные за регуляцию циклической секреции гонадотропинов у половозрелых животных, а его восстановленный метаболит, неспособный к ароматизации, не будет оказывать маскулинизирующего действия. Экспериментальная проверка на самках крыс подтвердила правильность этого предположения и, следовательно, гипотезу о значении ароматизации андрогенов в ПДМ.

Различия в маскулинизирующем действии ароматизируемых и неароматизируемых андрогенов на развивающийся мозг отчетливо выявляются и при имплантации ТП или 5α-дигидротестостерона в мозг новорожденных самок крыс (Hayashi, 1977).

Кастрация новорожденных самцов крыс, как уже неоднократно указывалось, сохраняет врожденную способность гипоталамуса к осуществлению циклической секреции гонадотропных гормонов, проявлением которой служит появление желтых тел в трансплан-

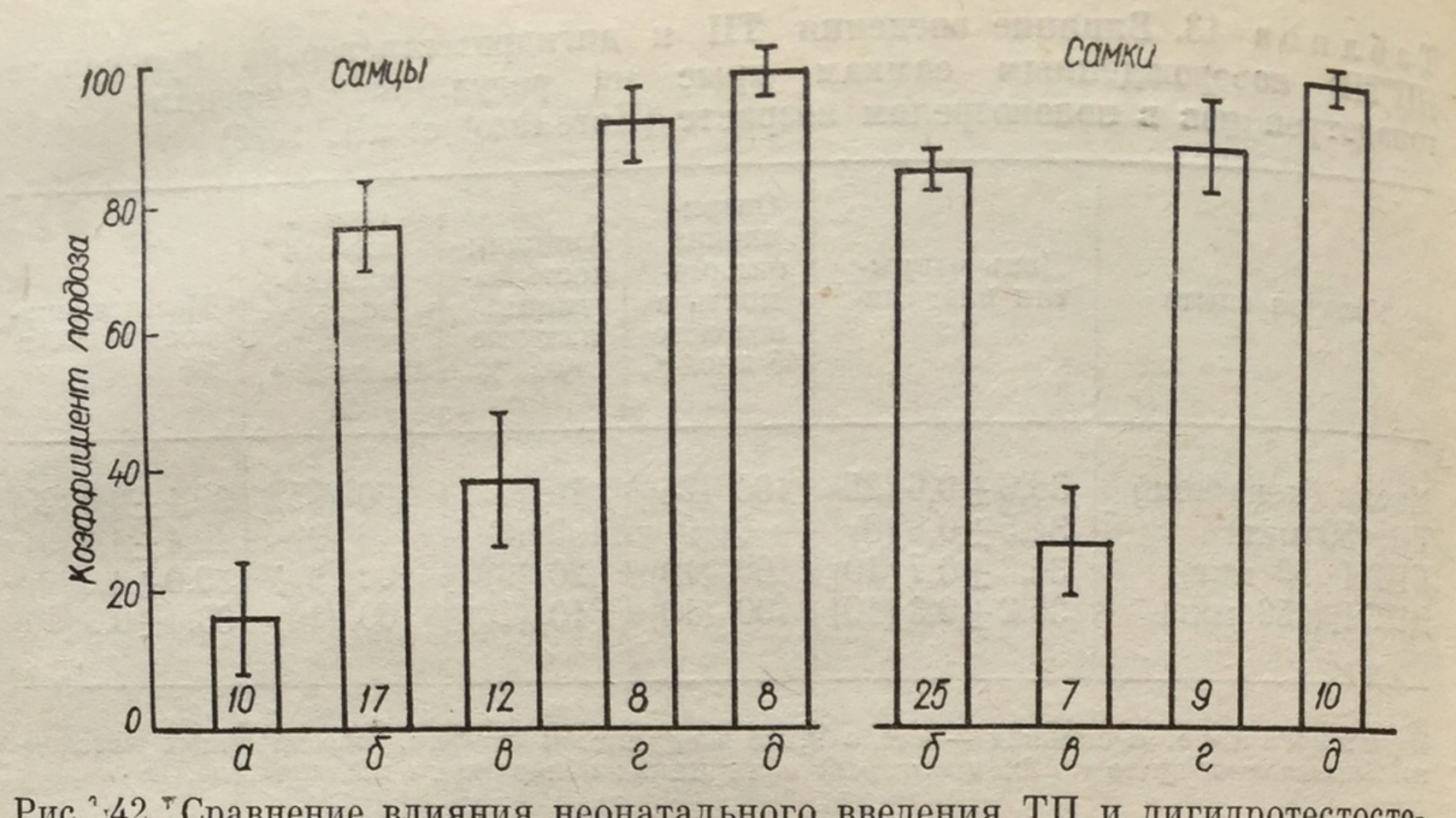


Рис. 42. Сравнение влияния неонатального введения ТП и дигидротестостерона пропионата (ДГТП) на половое поведение по типу самки у взрослых крыс (по Korenbrot et al., 1975):

а — ложная кастрация в 1-й день жизни + масло; *б* — масло; *в* — ТП, 50 мкг; *г* — ДГТП, 50 мкг; *д* — ДГТП, 150 мкг. Коэффициент лордоза — частота лордозных реакций по отношению к числу покрытий самцом в процентах. Самцы групп «б», «в», «г» и «д» кастрированы в 1-й день жизни. Цифры в столбиках — число крыс в группах.

тированных яичниках неполовозрелых самок. Заместительное введение ТП по приведенной для самок схеме (Korenbrot et al., 1975) обеспечивает отсутствие желтых тел в трансплантатах у всех подопытных самцов, тогда как аналогичная обработка дигидротестостерона пропионатом приводит к обнаружению желтых тел у 84% животных.

В этой же работе сообщается об угнетающем влиянии неонатального введения ТП кастрированным в день рождения самцам и интактным самкам крыс на проявления полового поведения по типу самки (лордозная реакция) у взрослых животных после гонадэктомии и обработки эстрадиола бензоатом с прогестероном, а также об отсутствии аналогичного эффекта от неонатального воздействия дигидротестостерона (рис. 42). Полноценное поведение по типу самца развивается только у тех самцов крыс, которые в критическом периоде ПДМ подверглись воздействию ароматизируемых андрогенов. Дигидротестостерон же, инъецированный неонатально кастрированным самцам крыс в течение первых 5—10 дней жизни, в отличие от ТП, не обеспечивает у взрослых животных адекватную структуру копулятивного цикла в условиях заместительной андрогенотерапии, что выражается в отсутствии эякуляционной составляющей (Hart, 1977; Booth, 1979).

Диссоциация отдаленных результатов раннего воздействия ароматизируемых и неароматизируемых андрогенов на процесс ПДМ отмечена также при изучении поведенческих реакций половозрелых самок морских свинок (Werff ten Bosch, Goldfoot, 1975) и золотистых хомячков (Paup et al., 1974; Payne, 1976). Ни дигидротестостерон, ни андростандиол при введении беременным

морским свинкам не маскулинизируют половое поведение потомства женского пола, тогда как при введении ТП этот эффект отчетливо выражен.

3. Гипотеза метаболической ароматизации андрогенов в процессе ПДМ предполагает наличие в нервной ткани специальных ферментных систем, обеспечивающих ароматическую трансформацию C_{19}-стероидов. Ароматизирующие ферменты действительно обнаружены в тканях мозга плодов и взрослых людей, новорожденных и половозрелых крыс и мышей обоего пола (Weisz, Gibbs, 1974 a, b; Reddy et al., 1974; McEwen et al., 1976; Jenkins, Hall, 1977; Selmanoff et al., 1977).

Через 10—30 мин после внутрибрюшинного введения 20 мкКи ^{3}H-тестостерона самкам крыс 5-дневного возраста в гипоталамусе обнаруживают в среднем 0,31%, а в перегородке и миндалине 11% введенной радиоактивности, связанной с фракцией эстрадиола-17β. При этом меченый эстрадиол, образовавшийся из тритированного тестостерона, не обнаруживается в гипофизе и коре головного мозга.

В опытах in vitro при инкубации различных областей мозга новорожденных и взрослых самок крыс с мечеными тестостероном и андростендионом обнаруживается превращение этих стероидов в эстрадиол и эстрон в гипоталамусе, амигдале, перегородке, преоптической области. Включение метки во фракцию эстрогенов в коре минимально или вовсе отсутствует. Максимальная активность ароматазы обнаружена в зоне медиально-преоптических и переднегипоталамических ядер, где расположен циклический центр регуляции секреции гонадотропинов. Этот факт рассматривают как подтверждение возможной роли ароматических превращений андрогенов в механизмах ПДМ.

Инкубируемая в присутствии ^{14}C-тестостерона ткань гипоталамуса, височных долей и миндалины плодов человека обоего пола в возрасте 15—22 недель развития образует небольшие количества эстрадиола-17β. В гипофизе ароматазная активность не обнаружена.

Интересно отметить, что в критической фазе ПДМ, т. е. у плодов человека, новорожденных крыс и мышей, интенсивность превращения андрогенов в эстрогены значительно выше, чем у взрослых особей. Например, у мышей в перинатальном возрасте ароматазная активность мозга в 15—20 раз выше, чем у половозрелых животных. Половые различия активности ферментов не установлены.

Обнаружение в тканях мозга ароматизирующих ферментов согласуется с современными взглядами на функциональное значение продуктов обмена гормонов. В настоящее время метаболизм гормонов в органах-мишенях рассматривают не только как путь их инактивации, но и как процесс образования новых биологически активных молекулярных форм исходного гормона. Примером может служить превращение тестостерона в более активное соедине-

ние — 5α-дигидротестостерон, — происходящее в предстательной железе, гипофизе и некоторых других органах.

По-видимому, эстрогены, образующиеся из андрогенов in situ, в определенных ситуациях играют роль биологически активной формы мужских половых гормонов. Так, например, появляется все больше данных о том, что эстрогеновые метаболиты андрогенов опосредуют влияние последних на поведение животных. Имплантация эстрадиола в преоптическую область кастрированных в трехмесячном возрасте самцов крыс более эффективно восстанавливает картину мужского копулятивного поведения, чем имплантация тестостерона (Christensen, Clemens, 1974). Только ароматизируемые андрогены и эстрадиол способны предотвратить посткастрационное увеличение интервалов времени между актами спаривания у взрослых самцов крыс (Parrott, 1975), а ингибиторы ароматазной реакции в этих условиях тормозят стимулирующее действие экзогенного тестостерона на половое (Morali et al., 1977) и агрессивное поведение (Luttge, 1979) самцов крыс и мышей.

4. Если метаболическая ароматизация андрогенов в нервной ткани является необходимым этапом андрогензависимой ПДМ, то фармакологическая блокада конверсии андрогенов в эстрогены должна препятствовать маскулинизации или дефеминизации мозга у самцов и андрогенизированных самок. Для проверки данного предположения применялся андрост-1, 4, 6-триен-3, 17-дион, введение которого новорожденным крысам подавляет образование эстрогенных метаболитов тестостерона в тканях мозга (Lieberburg et al., 1977).

При совместном введении с ТП в течение первых пяти дней жизни кастрированным при рождении самцам крыс ингибитор ароматазы C_{19}-стероидов предотвращал формирование ациклического типа регуляции секреции гонадотропинов. Вследствие этого в яичниковой ткани, пересаженной под капсулу почки подопытных животных, в возрасте 70 дней обнаруживались желтые тела. Одновременно он ослаблял дефеминизирующее (угнетение лордоза) и маскулинизирующее действие неонатальной обработки ТП на половое поведение, тестируемое в условиях активации половыми стероидами (Booth, 1978).

Аналогичный эффект наблюдается и при блокаде ароматизации эндогенных андрогенов. В результате имплантации андрост-1, 4, 6-триен-3, 17-диона в силастиковых капсулах под кожу крысят-самцов не позже 4 ч после рождения и постпубертатной кастрации у них в овариальных трансплантатах находят свежие желтые тела, а в одном случае авторы цитируемой работы даже обнаружили яйцеклетку под капсулой почки рядом с трансплантированным яичником (Vreeburg et al., 1977). До удаления семенников все неонатально обработанные ингибитором ароматазы самцы в общении с нормальными самками проявляли полноценное мужское копулятивное поведение, а после кастрации и последующего введения эстрадиола бензоата в комбинации с прогестероном —

выраженное лордозное поведение при контакте с нормальными самцами.

Подавление ингибитором ароматазы андрогензависимой ПДМ у интактных новорожденных самцов не связано с уменьшением секреции эндогенных тестикулярных андрогенов, о чем свидетельствует отсутствие изменений концентрации тестостерона в плазме крови и семенниках крыс непосредственно после имплантации андрост-1, 4, 6-триен-3, 17-диона. По наблюдениям этих же авторов, инъекция ТП на 5-й день жизни не блокирует овуляцию у взрослых самок крыс, если за два дня до андрогенизации им имплантировать силастиковые капсулы с ингибитором ароматазы.

Согласно данным Clemens, Gladue (1978), ежедневное внутримышечное введение указанного ингибитора ароматазы с 10-го по 22-й дни беременности усиливает зависимое от экзогенных овариальных гормонов лордозное поведение у половозрелого потомства (самцов и самок) этих крыс.

Таким образом, приведенные данные однозначно свидетельствуют о важной роли метаболической ароматизации андрогенов в андрогензависимой ПДМ.

5. Поскольку прием клеткой гормонального сигнала и инициация гормонального эффекта осуществляются благодаря наличию в ней специфических макромолекулярных рецепторов цитоплазмы и ядра, большой интерес представляет сопоставление локализации эстрогенсвязывающих рецепторов с локализацией ароматазной активности в тканях мозга. В отличие от цитозольных рецепторов эстрогенов, которые у новорожденных крыс равномерно рассеяны по всему мозгу, включая кору, ядерные рецепторы сконцентрированы преимущественно в гипоталамусе и миндалине, т. е. в тех же зонах мозга, что и ферменты, осуществляющие конверсию андрогенов в эстрогены (Westley, Salaman, 1976).

6. Логическим следствием гипотезы метаболической ароматизации андрогенов в процессе ПДМ является положение о том, что в инициации ПДМ участвуют циторецепторы эстрогенов, а не андрогенов. Если это действительно так, то маскулинизацию мозга андрогенами в раннем онтогенезе можно предотвратить не только ингибиторами ароматизирующих ферментов, но и с помощью антиэстрогенов. Как известно, антиэстрогены обладают высоким сродством к клеточным рецепторам эстрогенных гормонов и конкурируют с эстрогенами за места связывания, но они полностью или частично лишены эстрогенной активности.

Для экспериментальной проверки данного вопроса использовали антиэстрогены нестероидной структуры (MER-25, CI-628). Введение MER-25 новорожденным самкам крыс непосредственно перед введением ТП или синтетического эстрогена RU-2858, а также одновременно с ними, подавляет развитие ановуляторного синдрома (поликистоз яичников, персистентный эструс) и дефеминизирующее действие стероидов на половое поведение (McDonald, Doughty, 1972 b; 1973, 1974; Doughty et al., 1975 b). В опытах Mc Ewen et

al. (1977) антиэстроген CI-628, введенный новорожденным интактным самцам крыс или самкам накануне инъекции ТП, ослаблял у взрослых животных угнетение лордозной реакции, но не предотвращал блокаду циклической секреции гонадотропинов.

Весьма показательны результаты экспериментов Hayashi (1979): имплантация самкам крыс 2-дневного возраста микропилюль, содержащих 1% ТП и 50% антиэстрогена MER-25, в область супрахиазматических и аркуатных ядер не подавляла овариальную цикличность в половозрелом возрасте, тогда как имплантация только ТП блокировала овуляции у 69% животных.

Положительные результаты этих исследований трудно расценить иначе как подтверждение опосредующей роли эстрогенов и их рецепторов в реализации маскулинизирующего действия андрогенов на развивающийся мозг.

Значение приведенных сведений для доказательства роли метаболической ароматизации андрогенов в механизме формирования ациклической секреции гонадотропинов и мужского полового поведения в индивидуальном развитии млекопитающих очевидно. Тем не менее нельзя не упомянуть о том, что не все направления ПДМ подчиняются правилу ароматической трансформации андрогенов. По сообщению Gustafsson, Stenberg (1976 a), неароматизируемый андроген — дигидротестостерона пропионат — при введении новорожденным крысам столь же эффективно индуцирует в зрелом возрасте обмен стероидов в печени по типу самца, как и ТП.

В некоторых, правда, единичных работах, выполненных на хомячках, не удавалось наблюдать отсутствие андрогензависимой дифференциации полового поведения и секреции гонадотропинов при неонатальном введении антиэстрогена MER-25 и неароматизируемых андрогенов (Gottlieb et al., 1974; Gerall et al., 1975). Мы полагаем, однако, что для аргументации анализируемой гипотезы преимущественно важны положительные результаты экспериментальной проверки ее основных положений (разумеется, при условии их абсолютной научной достоверности). Положительный результат свидетельствует об оптимальном выборе дозировок, способов и сроков введения неароматизируемых андрогенов, антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, тогда как результат отрицательный не исключает возможности неадекватных условий опыта и получения положительного результата при изменении этих условий.

Предпринимались попытки получить дополнительные доказательства в пользу гипотезы метаболической ароматизации посредством изучения состояния механизма положительной обратной связи между эстрогенами и гипоталамо-гипофизарной системой в регуляции секреции гонадотропных гормонов у людей (Aono et al., 1978) и крыс (Shapiro et al., 1975) с синдромом тестикулярной феминизации. Это заболевание, представляющее собой одну из разновидностей мужского псевдогермафродитизма, характеризуется врожденной нечувствительностью к андрогенам у особей с муж-

ским генотипом, обязанной своим происхождением отсутствию или резкому снижению содержания рецепторов мужских половых гормонов в клетках-мишенях.

Введение таким больным большой дозы эстрогена не вызывает подъема в крови уровня ЛГ. У крыс с синдромом тестикулярной феминизации способность к циклической секреции гонадотропинов тоже подавлена. Следовательно, заключают авторы, маскулинизация андрогенами нервных центров циклической секреции гонадотропинов в критическом периоде ПДМ может происходить в отсутствие рецепторов андрогенов.

С этим выводом нельзя согласиться. Прежде всего известно, что содержание тестостерона в крови при синдроме тестикулярной феминизации нормально или даже несколько повышено. Несмотря на рецепторную недостаточность, нельзя полностью исключить возможность подавляющего действия эндогенных андрогенов на стимуляцию эстрогенами выброса ЛГ, которое имеет место у здоровых мужчин и самцов крыс. Но главное противоречие состоит в том, что блокада рецепторов андрогенов путем обработки антиандрогенными соединениями (например, ципротерона ацетатом) в критической фазе ПДМ предотвращает дифференциацию мозга по мужскому типу (см. главу 2).

Участие циторецепторов эстрогенов в ПДМ по мужскому типу вовсе не исключает важной роли циторецепторов андрогенов в этом процессе. Именно андрогенсвязывающие рецепторы обеспечивают избирательное накопление в нейронах центральной нервной системы тестостерона и других ароматизируемых андрогенов, которые затем под влиянием ароматазной системы превращаются в эстрогены. Очевидно, это происходит уже после высвобождения андрогена из комплекса гормон — рецептор, поскольку блокада рецепторов конкурентными антагонистами тестостерона не прекращает метаболизма андрогена.

В предыдущем разделе настоящей главы мы обосновали ведущую роль норадреналина в андрогензависимой ПДМ. Разная эффективность неонатального введения ингибиторов синтеза биогенных моноаминов и адреноблокаторов самцам и неонатально андрогенизированным самкам крыс привели нас к заключению о том, что десенсибилизация норадреналином эстрогеночувствительных нейронов мозга, ответственных за регуляцию половой цикличности, осуществляется на пресинаптическом уровне, т. е. внутриклеточно. Как же можно представить интимный механизм этого процесса?

Мы полагаем, что он может быть понят на основе функционального взаимодействия норадреналина и эстрогенов, образующихся в нервной ткани в результате метаболической ароматизации андрогенов. Роль связующего звена в данном случае выполняют, по-видимому, катехолэстрогены.

Катехолэстрогенами называют гидроксилированные продукты метаболизма эстрогенов — 2- и 4-оксиэстрон, 2- и 4-оксиэстра-

диол и другие. Этой группе фенольных стероидов в настоящее время придают большое значение в регуляции секреции гонадотропных гормонов.

Несмотря на то, что изучение физиологической роли катехолэстрогенов начато недавно, по этому вопросу опубликовано уже довольно значительное количество работ (Davies et al., 1975a; Fishman, 1976; Paul, Axelrod, 1977; Breuer et al., 1978; Ball et al., 1978; Ball, 1979). Интерес к катехолэстрогенам усилился в связи с тем, что если раньше они были известны лишь как метаболиты эстрогенов в моче, то в последние годы их удалось обнаружить в тканях мозга и гипофиза. Доказано, что здесь имеются необходимые для образования катехолэстрогенов гидроксилирующие ферментные системы. Образование катехолэстрогенов в гипоталамусе и гипофизе взрослых крыс происходит более интенсивно, чем в коре и гиппокампе. В тканях плодов человека подобные различия не выявлены. Концентрация катехолэстрогенов в гипоталамусе и гипофизе по меньшей мере в 10 раз превышает концентрацию эстрогенов.

Хотя 2- и 4-оксиэстрогены почти лишены специфической эстрогенной активности в периферических органах репродуктивной системы, они проявляют выраженное центральное действие. Катехолэстрогены при системном введении не тормозят секрецию гонадотропинов у овариэктомированных животных, как эстрадиол-17β. Но в результате введения катехолэстрогенов овариэктомированным и примированным эстрогенами животным резко увеличивается содержание ЛГ и ФСГ в крови, причем эстрогенпозитивное действие катехолэстрогенов проявляется быстрее и сильнее, чем при воздействии эстрадиола. На основании этих наблюдений выдвинуто предположение, что стимулирующее действие эстрадиола на секрецию гонадотропинов в цепи положительной обратной связи между эстрогенами и гипоталамо-гипофизарной системой реализуется его гидроксилированными метаболитами — катехолэстрогенами.

Другим важным свидетельством возможной физиологической роли катехолэстрогенов в нейроэндрокринной регуляции является их высокое сродство к цитоплазматическим рецепторам эстрогенов в переднем гипоталамусе и гипофизе. Кстати, это же обстоятельство делает весьма вероятным их участие в андроген- и эстрогензависимой ПДМ.

По мнению Kamberi (1975), взаимодействие катехолэстрогенов с рецепторами клеток медиально-базальной части мозга изменяет электрический потенциал мембраны нейросекреторных клеток или проницаемость мембран. Это приводит к изменению секреции рилизинг-факторов, регулирующих секрецию гонадотропинов и пролактина.

Биохимические пути взаимодействия эстрогенов и катехоламинов в тканях мозга исследованы в работах Breuer et al. (1974, 1978). Как известно, образование метилированных продуктов

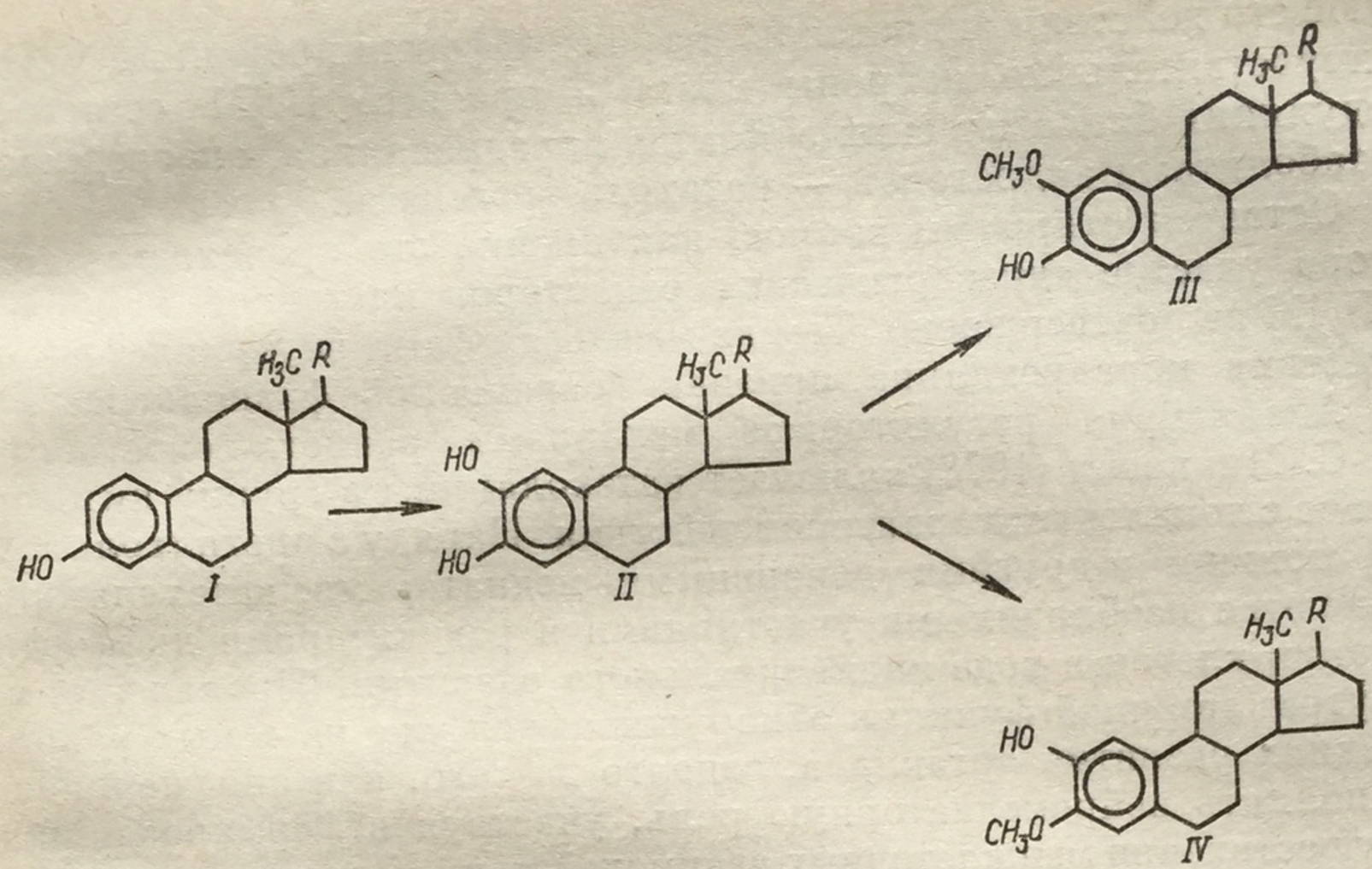


Рис. 43. Биогенез и ферментативное метилирование 2-оксиэстрадиола-17β (R = —OH) (по Breuer et al., 1974);

I — эстрадиол-17β; II — 2-оксиэстрадиол-17β; III — 2-метоксиэстрадиол-17β; IV — 2-оксиэстрадиола-17β 3-метиловый эфир.

метаболизма катехоламинов осуществляется ферментом S-аденозилметионин-катехол-О-метилтрансферазой (2.1.1.6), который катализирует перенос метильной группы с S-аденозилметионина на одну из фенольных гидроксильных групп норадреналина, адреналина и других катехоламинов. Установлено, что так же метаболизируются катехолэстрогены, причем метилирование катехоламинов и катехолэстрогенов осуществляется одним и тем же ферментом. Последовательные превращения эстрадиола -17β в гидроксилированное и метилированные производные показаны на рис. 43.

Катехол-О-метилтрансфераза проявляет более высокое сродство к 2-оксиэстрогенам, чем катехоламины. Вследствие этого 2-оксиэстрадиол-17β и 2-оксиэстрон ингибируют ферментативное метилирование катехоламинов. В частности, доказано, что катехолэстрогены ингибируют превращение норадреналина в норметанефрин в различных отделах головного мозга. Торможение катехолэстрогенами метаболической инактивации катехоламинов потенцирует физиологические эффекты последних в связи с накоплением их в тканях.

Обнаруженный в нашей лаборатории факт повышения концентрации норадреналина в гипоталамусе новорожденных крыс после введения им ТП позволяет установить логическую связь между метаболической ароматизацией андрогенов в критическом периоде ПДМ и участием эстрогенов в регуляции обмена норадреналина в тканях мозга. Таким образом, имеются достаточно веские основания утверждать, что один из возможных путей десенсибилизи-

рующего действия андрогенов на недифференцированные эстрогенчувствительные нейроны мозга в процессе ПДМ состоит в модуляции биологических эффектов норадреналина, опосредуемой метаболитами андрогенов — катехолэстрогенами.

Остается открытым вопрос, как именно это происходит, коль скоро участие адренергических рецепторов клеточной мембраны в ПДМ не подтверждено. Тем не менее сам факт внутриклеточного действия норадреналина признан современной физиологией.

Анализируя регуляторные механизмы раннего онтогенеза, М. С. Мицкевич (1978) включает катехоламины в группу цитогормонов с локальным характером действия. Наряду с ацетилхолином, серотонином и другими «донервными» медиаторами, катехоламины являются необходимыми участниками и регуляторами дифференциации клеток в ходе индивидуального развития. Проявления их внутриклеточной функции обнаруживаются уже на самых ранних стадиях развития организма, задолго до того, как они начинают выполнять нейромедиаторную роль, участвуя в формировании и осуществлении межклеточных взаимодействий. Доказано, что внутриклеточные функции биогенных моноаминов имеют непосредственное отношение к процессам клеточного деления, регуляции синтеза белка, ядерно-плазматическим взаимоотношениям, особенно в период морфогенетической активности. По-видимому, катехоламины регулируют синтез белка, непосредственно взаимодействуя с мембранами эндоплазматической сети и изменяя их проницаемость. Природа рецепторов катехоламинов, локализованных на цитоплазматических мембранах, отличается от адренорецепторов клеточной оболочки и во многом еще не ясна. Связь внутриклеточной функции катехоламинов с процессами транскрипции и трансляции генетической информации пока не доказана.

Только ли норадреналин является непосредственным гуморальным индуктором стероидзависимой ПДМ? В принципе ни один из приведенных в настоящем разделе доводов в пользу гипотезы метаболической ароматизации андрогенов не опровергает такой возможности. Однако более вероятной представляется кооперация норадреналина и эстрогенов (катехолэстрогенов) в этом процессе.

РОЛЬ ГЕНОМА В СТЕРОИДЗАВИСИМОЙ ПДМ

Фундаментальный механизм биологического действия стероидных гормонов состоит в регуляции активности генетического материала клетки. Основные события при этом разыгрываются в ядре, на акцепторных участках хроматина.

Тот факт, что эстрогенспецифические ядерные рецепторы мозга новорожденных крыс оказались тесно ассоциированными с распределением ароматазной активности в различных отделах мозга, указывает на возможную роль ядерного генома нейронов в осуществлении стероидзависимой ПДМ.

В связи с этим определенный интерес представляют работы,

в которых изучалось влияние неонатального введения тестостерона на синтез нуклеиновых кислот гипоталамуса. Vértes et al. (1978) обнаружили достоверное уменьшение включения 2-^{14}C-тимидина in vivo в ДНК тканей переднего и среднего участков гипоталамуса самок крыс на 5-, 7-, и 14-й дни жизни после введения 1 мг ТП на 2-й день жизни. Неонатальная андрогенизация не влияла на синтез ДНК в тканях переднего мозга, оставшихся после извлечения гипоталамуса, и в печени. Описано торможение синтеза РНК в структурах мозга, за исключением медиальной преоптической области и амигдалы, через 3 ч после инъекции ТП крысятам-самкам 2-дневного возраста (Clayton et al., 1970). По данным Westley, Salaman (1975), введение 1 мг ТП 4-дневным самкам крыс за 2—10 ч до инъекции ^{3}H-уридина в гипоталамус ингибирует включение меченого предшественника в РНК гипоталамуса на 25—50%. Торможение включения метки на 30—40% отмечено также через 3 ч после введения крысам эстрадиола или стильбэстрола в дозе 100 мкг.

По мнению Vértes et al. (1978), результаты проведенных ими экспериментов свидетельствуют о том, что угнетение постнатального образования клеток (клеточного деления) может играть существенную роль в возникновении синдрома ранней андрогенизации. Но поскольку формирование нейронов почти полностью завершается в пренатальном онтогенезе, то речь может идти только о торможении пролиферации глиальных клеток или же формировании межнейронных гипоталамических связей, например, миелинизации.

Если исходить из приведенных данных, то можно предположить, что механизм маскулинизации мозга тестостероном в раннем онтогенезе состоит в угнетении активности генома. Однако экспериментальная проверка не подтвердила этого. Подкожные инъекции новорожденным самкам крыс ингибитора синтеза ДНК оксимочевины, а также антибиотиков и других веществ, блокирующих процессы транскрипции и трансляции генетической информации, не нарушают овариальную цикличность у половозрелых животных, т. е. не воспроизводят последствий неонатальной андрогенизации (Kobayashi, Gorski, 1970; Salaman, 1974). То же можно отметить и в отношении отдаленных последствий имплантации в гипоталамус новорожденных самок ингибиторов синтеза ДНК (саркомицина), РНК (актиномицина Д и рифампицина), белка (хлорамфеникола, пуромицина, стрептомицина сульфата и циклогексимида). Ни один из указанных антибиотиков не нарушал овариальную цикличность у взрослых животных (Gorski 1971; Gorski, Shryne, 1972).

Наряду с этим перечисленные и другие вещества, подавляющие активность генома и белоксинтезирующего аппарата, препятствуют индукции тестостероном мужской гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов, что, по мнению Gorski (1971), свидетельствует об активирующем влиянии тестостерона на

генетический материал нейронов в процессе ПДМ. Присоединяясь к данному мнению, мы полагаем, что оно не противоречит наблюдениям об ингибировании тестостероном синтеза тотальных ДНК и РНК в гипоталамусе неонатально андрогенизированных крыс. Тестостерон, как и эстрадиол, вызывает обширный комплекс биохимических изменений в органах-мишенях, и лишь незначительное их количество непосредственно связано с участием гормона в организации ациклической секреции гонадотропинов. Обусловленные этим изменения синтеза нуклеиновых кислот имеют, очевидно, минорный характер и маскируются другими биологическими эффектами андрогена или эстрогена.

Впервые Kobayashi, Gorski (1970) сообщили об уменьшении частоты возникновения ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс в результате сочетания воздействия ТП с вызванной антибиотиками блокадой синтеза ДНК-зависимой мРНК и белка. Ановуляторная стерильность в возрасте 45 дней имела место у 92,3% животных, получивших инъекцию 30 мкг ТП на 5-й день после рождения. Наиболее выраженное демаскулинизирующее влияние наблюдалось при подкожном введении актиномицина Д (1 мкг на крысу) или пуромицина (10 мкг на крысу) через 4 ч после инъекции ТП: ановуляторный синдром зарегистрирован соответственно у 33,3 и 58,8% животных. Дальнейшие исследования (Gorski, Shryne, 1972) подтверждали, что ослабление действия неонатальной андрогенизации на регуляцию овариальной цикличности обусловлены вмешательством антибиотиков именно в фундаментальные нейрохимические процессы мозга. Аналогичное по направленности, хотя и менее выраженное смягчающее действие актиномицин Д и пуромицин проявили при имплантации в гипоталамус самок крыс 5-дневного возраста. Но особенно отчетливо проявилось в этих условиях защитное действие циклогексимида.

Наблюдения Kobayashi, Gorski (1970) вскоре были подтверждены и расширены Salaman (1974). Андрогенную стерильность вызывали введением ТП на 4-й день жизни. Испытывали защитное действие веществ, нарушающих синтез ДНК (оксимочевина), различных видов РНК (грибковый яд α-аманитин, актиномицин Д) и белка (5-фторурацил, пуромицин). У взрослых животных, получавших только ТП (30 мкг), блокада овуляции обнаружена в 70% случаев. В условиях ингибирования генома и белоксинтезирующего аппарата минимальная частота ановуляторного синдрома при оптимальной дозе соответственно порядку упоминания составляла 29%, 0, 67, 30 и 38%. Только актиномицин Д не предотвратил ановуляторный синдром, но схема введения антибиотика отличалась от той, которую применяли Kobayashi, Gorski (1970).

К сожалению, нет работ, в которых изучалось бы влияние ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот и белка на индуцируемые андрогенами в раннем онтогенезе изменения мотивационных систем, опосредующих половое и другие формы поведения животных. Однако и приведенных сведений касающихся механизмов

стероидзависимой дифференциации нервных центров, регулирующих секрецию гонадотропинов, достаточно, чтобы признать важную роль генетического аппарата клеток мозга в ПДМ. Этот вывод полностью согласуется с гипотезой метаболической ароматизации андрогенов в процессе ПДМ и особенностями распределения ядерных рецепторов эстрогенов в мозге.

Таким образом, к настоящему времени достигнуты значительные успехи в изучении основных биохимических звеньев ПДМ, но их взаимодействие на субклеточном и молекулярном уровнях исследованы недостаточно.

Глава 8

ПОЛОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ МОЗГА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПРЕМАТУРАЦИОННОЙ АУТОМОДИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОТВЕТА

Биологическая целесообразность ПДМ определяется половой организацией процессов размножения человека и животных. Как следует из предшествующего изложения, секс-специфические особенности половой цикличности, поведения, обмена стероидов в раннем онтогенезе формируются под влиянием гормональных индукторов. Важнейшим конечным результатом этого процесса является организация определенного, свойственного данному полу уровня чувствительности и ответных реакций центральной нервной системы на гормональные раздражители в зрелом возрасте. Эти реакции могут быть подавлены (например, блокада индуцируемого эстрогеном выброса ЛГ) или усилены (активация мужского полового поведения тестостероном) в результате одного и того же воздействия — эндогенной или экзогенной ранней андрогенизации.

Изменения таких составляющих копулятивного цикла, как эрекция и эякуляция, при нарушениях ранней стероидной регуляции ПДМ у самцов могут указывать на вовлечение в процесс половой дифференциации нейронов спинного мозга и периферических ганглиев. Однако этот вопрос недостаточно освещен в данной проблеме.

Рассмотрение в предыдущей главе последовательности нейрохимических процессов, индуцируемых андрогенами и эстрогенами в критическом периоде ПДМ, мы завершили анализом роли генома нейронов. Переход к физиологическому анализу требует ответа на вопрос, каким образом включение генетического материала клетки в ее дифференциацию обеспечивает определенный уровень гормональной чувствительности в дефинитивном состоянии.

Dörner (1974) предлагает схему, в соответствии с которой действие гормонов на генетический материал на разных этапах онтогенеза имеет три последовательные фазы: дифференциация, созревание и функциональная фаза. В фазе дифференциации, которой и соответствует критический период гормонозависимой ПДМ, гормон-индуктор дерепрессирует ген, запускающий синтез ядерного акцептора действия гормонов. В фазе созревания клетки гормон, регулирующий этот процесс, посредством дерепрессии активирует другой участок ДНК, ответственный за синтез циторецептора гор-

мона. Наконец, в функциональной фазе гормон индуцирует ДНК-зависимый синтез специфического фермента путем соединения с клеточным рецептором и последующего взаимодействия гормон-рецепторного комплекса с акцептором — репрессором соответствующего участка ДНК (дерепрессия гена).

Таким образом, по Dörner, гормонозависимая дифференциация клетки предшествует в онтогенезе появлению в ней специфических гормональных рецепторов. Между тем в критическом периоде ПДМ клетки мозга уже располагают довольно хорошо развитой системой стероидных рецепторов (см. главу 7). Опыты с применением конкурентных антагонистов стероидных гормонов — антиэстрогенов и антиандрогенов — ясно продемонстрировали как присутствие циторецепторов эстрогенов и андрогенов в тканях развивающегося мозга, так и их важную роль в ранней гормональной детерминации секреции гонадотропинов и полового поведения. Следовательно, процесс гормонозависимой ПДМ не может быть сведен к индукции синтеза акцептора или рецептора гормона, который, по всей видимости, хотя и зависит от гормональных влияний, изначально детерминирован генетически.

Ответ на интересующий нас вопрос мы нашли в исследованиях В. В. Фролькиса (1977), который экспериментально установил связь между активностью генетического аппарата и вызываемыми действием гормонов изменениями биофизических и электрофизиологических характеристик мембраны клетки. Блокаторы биосинтеза нуклеиновых кислот и белка препятствуют нарастанию мембранного потенциала (гиперполяризации), электрического сопротивления, изменению ионной проницаемости и уменьшению электровозбудимости мембраны, вызываемых адреналином, эстрадиола дипропионатом и другими гормонами.

Особенности обнаруженной связи еще предстоит выяснить, но в плане обсуждения механизмов ПДМ принципиально важно то, что возбудимость клеточной мембраны зависит от уровня активности белоксинтезирующего аппарата клетки.

По-видимому, не только порог чувствительности к гормональным раздражениям, но и вообще состояние клеточной возбудимости и реактивности в широком диапазоне гуморальных раздражителей связано с синтезом функциональных белков. В соответствии с содержащейся в клетке генетической информацией и под влиянием гуморальных индукторов клеточной дифференциации в клетке формируется специфический набор ферментов, мембранных и цитоплазматических рецепторов, белковых и небелковых посредников действия физиологически активных веществ. Детерминация дефинитивного состояния клеточного метаболизма осуществляется во время критических периодов развития клетки, когда происходит дерепрессия генов и они становятся пространственно доступными для индукторов дифференциации. Полагают, что в это время синтезируются долгоживущие (стабильные) мРНК, которые в дифференцированной клетке в течение всего периода ее существования

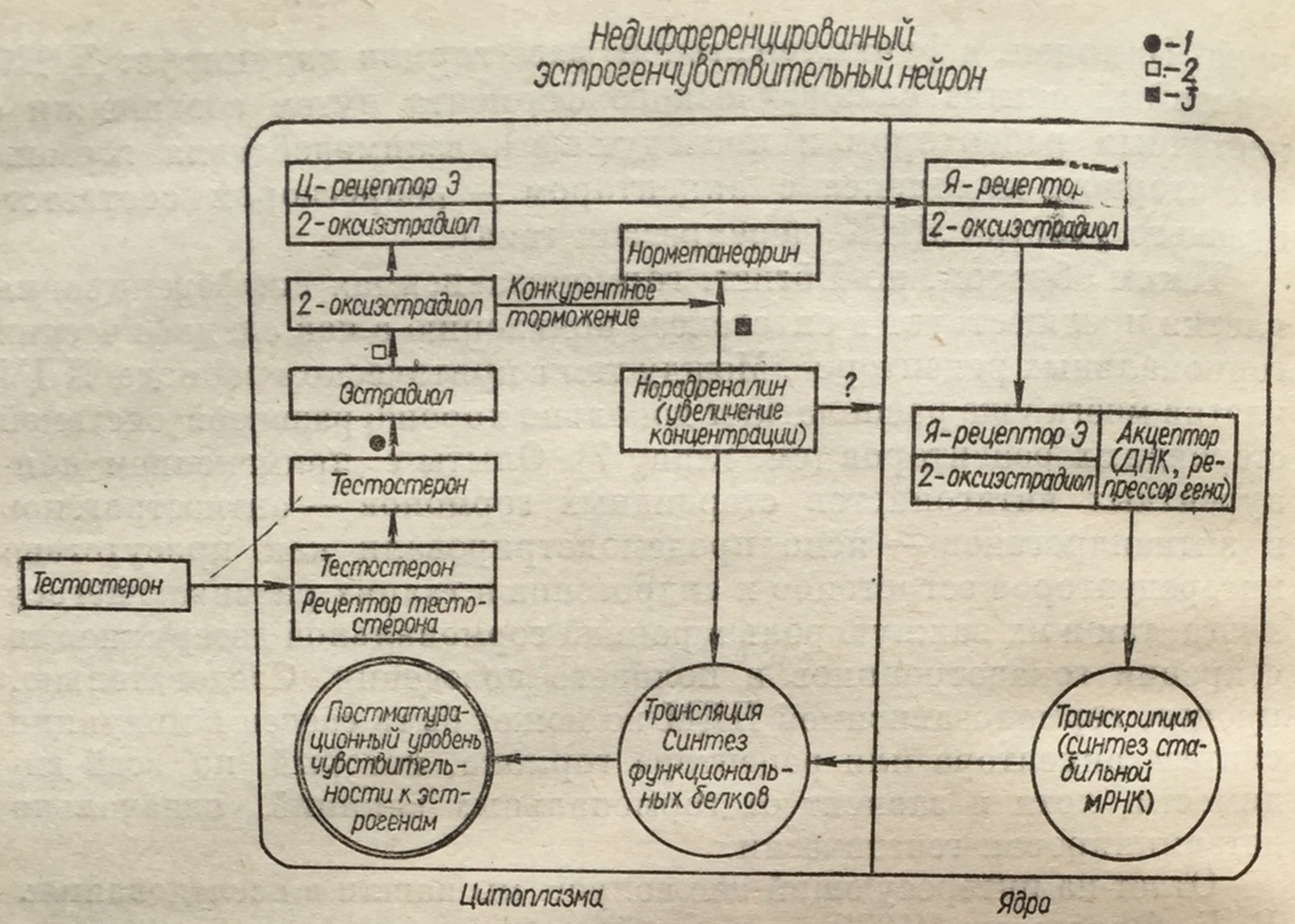


Рис. 44. Предполагаемая схема биохимического механизма андрогензависимой половой дифференциации мозга:

Ц-рецептор *Э* — цитоплазматический рецептор эстрогена, *Я*-рецептор *Э* — ядерный рецептор эстрогена. Ферменты: *1* — ароматаза, *2* — гидроксилаза, *3* — катехол-0-метилтрансфераза.

программируют синтез функциональных и структурных белков (см. Б. В. Конюхов, 1974).

Несмотря на дискуссионный характер некоторых вопросов, мы полагаем, что основные этапы стероидзависимой дифференциации эстрогенчувствительных нейронов мозга в раннем онтогенезе могут быть соединены в цепь последовательных событий, связь между которыми мы постарались аргументировать в этой и предыдущей главах. Предполагаемый биохимический механизм ПДМ рассмотрен нами на примере действия важнейшего тестикулярного андрогена — тестостерона (рис. 44). Как видно на схеме, ПДМ — многоуровневый процесс, включающий рецепцию стероидов, превращение андрогена в эстроген, образование катехолэстрогена, взаимодействие его с клеточным геномом, накопление норадреналина и его кооперацию с эстрогеном в программировании синтеза функциональных белков и дефинитивного (постматурационного) уровня чувствительности к эстрогенам.

Приведенная схема — это рабочая гипотеза, которая в процессе дальнейших исследований, несомненно, будет видоизменена и дополнена. В частности, не исключено, что взаимодействие эстрадиола и норадреналина осуществляется минуя образование катехолэстрогена. Предстоит еще выяснить конкретные пути индукторного влияния норадреналина и ряд других вопросов.

Следует отметить, что различные проявления ПДМ могут быть поняты на основе измененной чувствительности нервных, в том числе, по-видимому, и нейросекреторных клеток к эстрогенам. Один и тот же механизм дифференциации может приводить к разным результатам, что зависит, вероятно, от анатомической локализации, глиального окружения, и, главным образом, от генетической программы развития нейрона. Так, у крыс андрогензависимая дифференциация нейронов циклического центра гипоталамуса, ответственных за регуляцию овуляции, и нейронов вентромедиальной области гипоталамуса, опосредующих половое поведение по типу самки (лордоз), происходит в направлении подавления чувствительности к эстрогенам. Тот же самый процесс в нейронах преоптико- переднегипоталамической области, принадлежащих к системе мотивации полового поведения по типу самца, завершается организацией повышенной чувствительности к эстрогенам, которые являются метаболическими посредниками активирующего влияния ароматизируемых андрогенов, в том числе тестостерона, на эту систему. В целом среди конечных эффектов ранней андрогенизации преобладают такие, которые характеризуются десенсибилизацией эстрогенчувствительных нейронов.

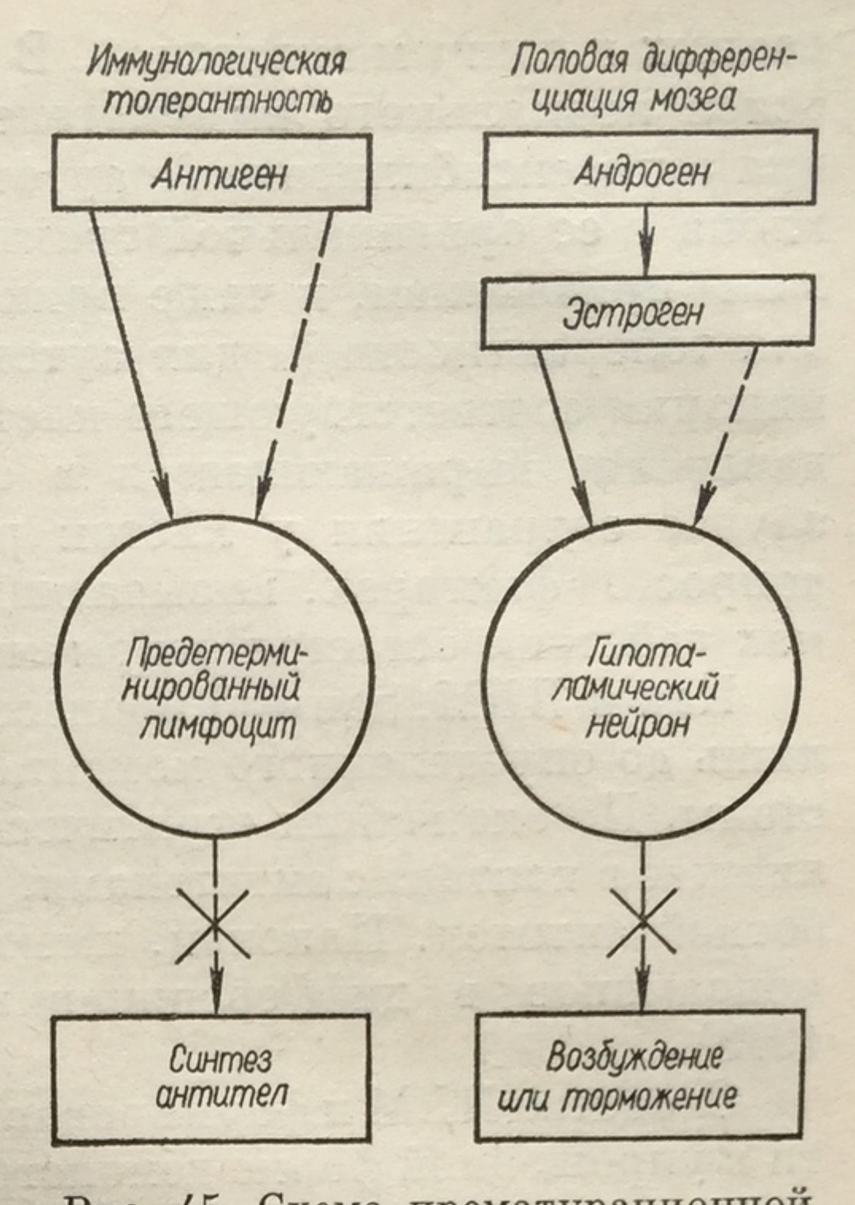


Рис. 45. Схема прематурационной ауторепрессии функционального ответа:

сплошные стрелки — воздействие в раннем онтогенезе, пунктирные — после созревания функциональной системы.

Если исходить из того, что непосредственным индуктором ослабленной реакции на эстроген является сам эстрогенный гормон, образовавшийся in situ в результате конверсии андрогена, то становится очевидным существование процесса самоподавления (ауторепрессии) реакции клетки на гормон. Иными словами, в определенных условиях эстроген, вступая в контакт с функционально незрелым нейроном, подавляет его способность реагировать в будущем на идентичное гормональное воздействие, т. е. на самого себя.

Мы обратили внимание на сходство этой ситуации с той, которая имеет место при созревании другой функциональной системы — иммунологической. Как известно, на ранних этапах онтогенеза формируется иммунологическая толерантность лимфоцитов к антигенам собственного организма. Это происходит посредством репрессии антигенами клонов лимфоцитов, предетерминиро-

ванных к данным антигенам. В . И. Йоффе (1974) пишет: «Одной из основ нормального иммуногенеза считается естественная регуляция аутосенсибилизации и аутотолерантности. Теория «запретного» клона в ее оригинальной трактовке далеко не пользуется всеобщим признанием, и чаще приходится встречаться с мнением, что для толерантности (и для аутотолерантности) необязательна элиминация соответствующего клеточного клона, а достаточно его подавления, выражающегося в отсутствии активирования даже в случае сохранения у клеток распознающей структуры. Однако вопрос о факторах, вызывающих такую репрессию, и о механизмах действия остается открытым».

Как и ПДМ, данный процесс лимитирован во времени и длится лишь до определенного момента созревания иммунологической системы. По окончании «критического периода» лимфоциты, не вступившие в контакт с антигенами, реагируют на встречу с ними выработкой антител. Наконец, имеются данные об участии биогенных моноаминов в дифференциации системы иммунитета (Dörner, 1978).

Сходство ПДМ и формирования иммунологической толерантности в упрощенной форме демонстрирует рис. 45. Оно послужило для нас исходной предпосылкой в обосновании представления о прематурационной ауторепрессии функционального ответа как одной из закономерностей индивидуального развития, в ходе которого происходит созревание функциональных систем (Резников, 1975, 1976, 1977 а).

Таким образом, суть принципа заключается в создании полной или частичной рефрактерности специализированных, высокодифференцированных клеток к действию комплементарных этим клеткам специфических гуморальных раздражителей. Весьма существенно, что репрессию чувствительности осуществляет тот же агент, который в дефинитивном, зрелом состоянии клетки способен вызвать специфический функциональный ответ.

Возможность осуществления прематурационной ауторепрессии функционального ответа обеспечивается повышенной чувствительностью дерепрессированного генома к действию специфических стимулов и механизмами считывания и переноса генетической информации в недифференцированной клетке.

Вероятно, с этих же позиций могут быть оценены многочисленные наблюдения, согласно которым даже кратковременные гормональные воздействия (инсулин, тироксин, АКТГ, пролактин, кортикостероиды, мелатонин) в раннем онтогенезе приводят к стабильным нарушениям в сфере гипоталамической регуляции эндокринной системы и обмена веществ.

Dörner, Mohnike (1973) на Седьмой Европейской конференции по сравнительной эндокринологии сообщили об инсулинозависимой дифференциации гипоталамуса. Они показали, что введение инсулина крысам во время дифференциации гипоталамических структур приводит у взрослых животных к спонтанной гипергли-

кемии, уменьшению толерантности к глюкозе, гиперхолестеринемии и увеличению массы тела. Следовательно, раннее воздействие инсулином ослабляет физиологическое действие гормона в зрелом возрасте. В этом плане авторы рассматривают избыточное питание, вызывающее эндогенный гиперинсулинизм, в течение пре- и(или) раннего постнатального развития человека как фактор риска для возникновения ожирения, сахарного диабета, гиперлипопротеинемии и артериосклероза у взрослых людей.

Довольно много работ посвящено изучению отдаленных последствий ранних гормональных воздействий на систему гипоталамус—гипофиз — кора надпочечных желез и гипоталамус — гипофиз—щитовидная железа. Описано развитие атрофии надпочечников вследствие введения препаратов, обладающих глюкокортикоидподобной активностью (Dörner, 1978). По наблюдениям Turner, Taylor (1976), в индивидуальном развитии крыс существует критический период (первая неделя после рождения), когда обработка кортикостероном вызывает у взрослых животных перманентное нарушение деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выражающееся в снижении базальной секреции кортикостерона. В лаборатории, руководимой Е. В. Науменко, установлено изменение циркадного ритма кортикостероидной функции с повышением базального уровня 11-оксикортикостероидов вечером и ночью у взрослых крыс в результате раннего постнатального воздействия преднизолона (Маркель и др., 1978) и реакции на эмоциональный стресс после пренатального воздействия гидрокортизона (Дыгало, 1978). Надо полагать, эти изменения в какой-то степени связаны с нарушением чувствительности гипоталамических и вышележащих структур мозга к кортикостероидам. У крыс, получавших в неонатальном возрасте тироксин, впоследствии развиваются стойкие нарушения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (Azizi et al., 1974; Bakke et al. 1974).

В мотивации поведения значительную роль играет состояние реактивности нервных клеток по отношению к нейромедиаторам — ацетилхолину, серотонину, норадреналину и др. В связи с этим большой интерес представляют данные Dörner, Hinz (1978) о том, что в критическом периоде дифференциации мозга нефизиологические концентрации нейромедиаторов в тканях мозга приводят к тяжелым нарушениям полового и других форм поведения.

Генез перечисленных нарушений изучен недостаточно. Иногда он связан не с понижением, а с повышением реактивности клеток. В этих случаях мы встречаемся уже не с «аутоpепрессией», а с «аутостимуляцией», так что обе эти разновидности направления клеточной дифференциации могут быть объединены понятием «прематурационная аутомодификация функционального ответа».

Приведенные аналогии могут послужить основой для дальнейшего развития теории П. К. Анохина (1948, 1975) о системогенезе. Нейроэндокринные комплексы (ЦНС — гипофиз — перифе-

рические железы внутренней секреции) заключают в себе все основные признаки функциональной системы — центрально-периферическую архитектонику, саморегуляцию, оценку результата действия, приспособительный характер последнего, внутрисистемную гетерохронию развития и др. Поэтому выяснение закономерностей созревания нейроэндокринных функциональных систем в онтогенезе должно способствовать более глубокому пониманию системогенеза в целом.

Формированием структурных элементов не завершается организация функциональной системы. Структурный системогенез естественным образом переходит в системогенез функциональный, который состоит в функциональной дифференциации и созревании как отдельных звеньев, так и системы в целом. По-видимому, прематурационная аутомодификация функционального ответа является одним из фундаментальных принципов этого процесса.

Мы считаем, что такое понимание дифференциации и созревания может по-новому осветить биологическую основу возникновения некоторых заболеваний. Подобно тому, как выделяют группу болезней адаптации, можно, очевидно, вычленить и заболевания, возникновение которых связано с нарушениями прематурационной аутомодификации функционального ответа и которые являются частью более обширной группы — болезней раннего онтогенеза. К ним относятся, в частности, некоторые случаи врожденного сахарного диабета, психосексуальных нарушений, ановуляторного бесплодия, иммунодефицитных и аллергических заболеваний и др.

Глава 9

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ МОЗГА

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Медицинская статистика свидетельствует о значительной распространенности врожденных нарушений полового развития, аномалий сексуального поведения, расстройств овариально-менструального цикла и других видов патологии репродуктивной системы, которые часто являются причинами бесплодия. Имеются основания полагать, что значительная часть этих сдвигов обусловлена нарушением нормального процесса половой дифференциации мозга на ранних этапах индивидуального развития организма.

Напомним, что предполагаемый период половой дифференциации мозга в индивидуальном развитии плода человека охватывает средний триместр беременности. Dörner (1972) предлагает следующую патогенетическую схему возникновения врожденных нарушений полового созревания, половой функции и поведения, связанных с расстройством гормонозависимой ПДМ.

Абсолютная или относительная андрогенная недостаточность первой, так называемой внутриматочной, генерации клеток Лейдига у плода мужского пола обусловливает преимущественно женский тип ПДМ. В постнатальном онтогенезе нормальный или субнормальный уровень андрогенов, секретируемых второй, постпубертатной, генерацией клеток Лейдига, оказывает неспецифическое активирующее влияние на гипоталамус, дифференцированный по женскому типу. Это выражается в появлении нейроэндокриннообусловленного би- и гомосексуализма у взрослых мужчин с нормальным гено- и соматофенотипом.

У девочек в фазе организации нервных центров регуляции овуляции и полового поведения повышенный уровень андрогенов или эстрогенов приводит к преимущественно мужскому типу дифференциации этих центров. После завершения полового созревания андрогенные гормоны надпочечникового и овариального происхождения активируют центры сексуального поведения, благодаря чему развивается женский би- или гомосексуализм. Вследствие того, что критический период дифференциации структур, ответственных за ациклическую секрецию гонадотропинов, несколько опере-

жает во времени период максимальной чувствительности центров полового поведения, последствия нарушений ПДМ будут зависеть от времени воздействия половых стероидов. Если дифференциация нейроэндокринных центров регуляции секреции гонадотропинов еще не завершена, расстройствам психосексуальной ориентации сопутствует ановуляторное бесплодие. При более позднем воздействии гормонов сдвиги сексуального поведения развиваются на фоне нормальной циклической функции яичников.

Как следует из результатов наших экспериментальных исследований, касающихся дифференциации регуляторных механизмов полового созревания и секреции гонадотропинов, а также исследований Dörner (1978), Götz et al. (1975), изучавших дифференциацию полового поведения, аналогичные нарушения ПДМ могут возникать вследствие изменения состояния нейромедиаторных систем развивающегося мозга. Это не удивительно, если учесть, что нейромедиаторы опосредуют реализацию гормональных влияний на ПДМ.

Главный вопрос, который возникает при рассмотрении медицинских аспектов проблемы ПДМ, состоит в том, можно ли экстраполировать на человека представления, сформировавшиеся почти исключительно на основе экспериментальных исследований на животных. Сохраняются ли у человека причинно-следственные связи, установленные при изучении на животных отдаленных последствий воздействия гормональных и нейротропных средств в раннем онтогенезе? От ответа на эти вопросы зависит, являются ли экспериментальные работы по проблеме ПДМ актуальными только для биологии развития или же они актуальны также для теории и практики здравоохранения.

Вопросы эти чрезвычайно сложны прежде всего потому, что в отличие от крыс, хомячков, морских свинок и других лабораторных животных у человека период полового созревания, когда впервые проявляются нарушения ПДМ, отделен от периода внутриутробного развития значительным промежутком времени. Многочисленные клинические сведения, касающиеся вредных последствий применения беременными гормональных и нейротропных препаратов для соматополового развития их потомства, относятся к уродствам развития, интерсексуальным аномалиям наружных гениталий, которые обнаруживаются при рождении или в раннем детском возрасте. Нам не известны работы, в которых изучалась бы прямая связь между гормональным или нейромедиаторным дисбалансом в период внутриутробного развития и особенностями регуляции секреции гонадотропинов и полового поведения в постпубертатном возрасте.

Исходя из этого, в отделении детской эндокринной патологии Киевского НИИ эндокринологии и обмена веществ Е. А. Беникова и О. Я. Боярская предприняли попытку восполнить указанный пробел. Среди 150 историй болезни детей, находившихся на обследовании и лечении в отделении детской эндокринной патологии по поводу андрогензависимых нарушений полового развития (адре-

ногенитальный синдром, преждевременное половое созревание, поликистоз яичников и др.), в 18 случаях имел место прием матерями прогестерона, диместрола или дезоксикортикостерона ацетата в связи с угрозой прерывания беременности. Среди детей с эндокринными заболеваниями, исключая аномалии полового развития, выявлено 5 аналогичных случаев (2 — гипофизарный [на-низм, 1 — гинекомастия, 1 — андростерома, 1 — гипогонадизм), что составило только 5% против 12% общего числа обследованных в первой группе. Авторы полагают, что в связи с высокой частотой гормональной терапии в анамнезе больных с андрогензависимыми нарушениями полового развития целесообразно брать на учет всех детей, подвергшихся воздействию гормональных препаратов в пренатальном возрасте, и контролировать их развитие до окончания пубертации.

Несмотря на очевидную ценность приведенных данных, их пока явно недостаточно для решения интересующего нас вопроса. И все же имеется немало аргументов, подтверждающих высокую вероятность если не тождества, то значительного сходства механизмов ПДМ и ее нарушений в раннем онтогенезе человека и животных.

Универсальный характер ПДМ как принципа формирования регуляторных систем репродукции у млекопитающих распространяется и на человека (см. главу 1). Особенно убедительны в этом отношении опыты по изучению полового и социального поведения у пренатально андрогенизированных самок обезьян. Не меньшую ценность представляют наблюдения Rohde et al. (1978), описавших различия в регуляции секреции гонадотропинов у мужчин с гомо- и транссексуализмом по сравнению с мужчинами с нормальной или несколько нарушенной (бисексуализм) психосексуальной ориентацией. В первой группе обнаружен эстрогенпозитивный эффект — достоверное увеличение концентрации ЛГ в крови через 72 и 96 ч после внутривенной инъекции 20 мг смеси конъюгированных эстрогенов (пресомен), что в норме свойственно женщинам и свидетельствует о способности гипоталамуса регулировать циклическую секрецию гонадотропинов (феминизация мозга). У мужчин второй группы после введения пресомена отмечен лишь ингибирующий эффект — уменьшение уровня ЛГ в крови (маскулинизация мозга).

Известно, что тестостерон подавляет эстрогенчувствительный механизм обратной связи и блокирует циклическую секрецию гонадотропинов (Hassani et al., 1978). Однако достоверные отличия в содержании общего и свободного тестостерона у здоровых мужчин по сравнению с больными гомосексуализмом не обнаружены. Следовательно, речь может идти лишь о разных путях половой дифференциации поведения и центров регуляции гонадотропной функции гипофиза в обследованных группах мужчин.

Взаимодействие положительной и отрицательной обратной связи между гормонами яичников и гипоталамо-гипофизарной системы

отражается в динамике секреции ЛГ, ФСГ, прогестерона, эстрадиола и других гормонов репродуктивной системы.

Обращает внимание удивительное сходство общих принципов нейроэндокринной регуляции овариального цикла у человека с регулярными спонтанными циклами у животных (крыса, хомячок, обезьяна и др.). Это позволяет думать, что и механизмы дифференциации и созревания регуляторных механизмов тоже имеют много общего.

Наконец, об этом же свидетельствует сходство экспериментальных нарушений ПДМ с патологией, наблюдаемой у человека. Изменения и извращения полового, социального и других форм поведения очень похожи по структуре у людей и животных, развитие которых в раннем онтогенезе происходило в условиях неадекватного генетическому полу содержания гормонов или нейромедиаторов.

Немало общих признаков можно обнаружить в патогенезе и морфофункциональных проявлениях ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс и у женщин с синдромом Штейна — Левенталя. В происхождении ановуляторного бесплодия у женщин ведущая роль отводится гипоталамическим нарушениям — недостаточной продукции ЛГ-РГ, рефрактерности гипоталамуса к стимулирующему действию эстрогенов, что ведет к отсутствию циклических колебаний выделения гонадотропинов и блокаде овуляции. Центральный генез ановуляторных циклов подтверждается положительными результатами динамических проб с хориогонадотропином и синтетическим ЛГ-РГ (Богданова, 1969; Франшимон и др., 1975; Богданова и др., 1978). Для синдрома ранней андрогенизации у животных тоже характерно угнетение чувствительности циклического центра гипоталамуса к эстрогенам и монотонный характер секреции гонадотропинов наряду с сохранением реакции гипофиза и гонад на гормональную стимуляцию ЛГ-РГ и гонадотропинами. Много общего и в гистологической структуре яичников — поликистоз, отсутствие желтых тел и др.,— хотя при синдроме Штейна — Левенталя есть и отличительные особенности, и главная из них — утолщение белковой оболочки.

Постоянный и типичный симптом ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс — возрастание образования и секреции пролактина. В связи с этим интересно отметить, что у 12,5% женщин с ановуляторным бесплодием выявлена гиперпролактинемия, причем во всех случаях гиперпролактинемии, судя по результатам кломифенового теста, нарушена гипоталамическая регуляция гонадотропной функции гипофиза (Bohnet et al., 1975).

Изложенное вовсе не означает, что все врожденные формы ановуляторного бесплодия и проявления гомо- и транссексуализма у людей обязаны своим происхождением избытку или дефициту половых гормонов в критическом периоде ПДМ. По-видимому, нередки случаи внутриутробного поражения гипоталамо-гипофи-

зарной системы, связанные с болезнями матери — ревматизмом, пиелонефритом, сахарным диабетом, токсикозами беременности, бактериальными и вирусными инфекциями. Но значение ранних гормональных и нейротропных фармакологических воздействий на плод для его дальнейшего полового развития тоже очевидно (Шутова, Черникова, 1974).

В системе эндокринного обеспечения беременности и жизнедеятельности плода есть много уязвимых мест, которые могут быть ответственны за нарушения ПДМ. Во время внутриутробного развития плод женского пола может подвергаться воздействию избытка материнских или собственных андрогенов, который может возникнуть как результат энзиматического дефекта в надпочечных железах (адреногенитальный синдром), неадекватной гормональной терапии, нарушения метаболизма стероидов в плодоплацентарной системе. Допускается патогенетическая роль прогестероновой недостаточности, в условиях которой уменьшается защитное действие прогестерона по отношению к маскулинизации мозга андрогенами. Маскулинизирующее действие на мозг оказывают также экзогенные глюкокортикоиды, вещества, способствующие накоплению ацетилхолина в мозге, и др.

Возможен, очевидно, и гепатометаболический генез нарушений ПДМ у плодов женского пола. Как известно, печень эмбриона является источником α-фетопротеина плазмы крови. Этот эстрогенсвязывающий белок обнаружен также в тканях мозга эмбрионов и новорожденных, ему принадлежит основная роль в защите недифференцированного мозга от циркулирующих эстрогенов материнского организма. Логично предположить, что при нарушениях функции печени (гепатиты, циррозы) синтез α-фетопротеина будет уменьшен и соответственно будет остаблена его защитная роль.

Для плода мужского пола представляет опасность дефицит андрогенов, прежде всего тестостерона, синтезируемого гонадами плода. Причины его возникновения — недостаточная стимуляция хориогонадотропином и собственным ЛГ, нарушение метаболизма стероидов в плодоплацентарной системе, генетически обусловленная недостаточность ферментов биосинтеза андрогенов в тестикулах и надпочечных железах, подавление продукции эндогенного ЛГ гестагенными препаратами, принимаемыми матерью для сохранения беременности. Исходя из результатов экспериментальных исследований, следует предположить потенциальную опасность для плода мужского пола приема матерью резерпина и других симпатолитиков, которые препятствуют андрогензависимой дифференциации мозга по мужскому типу. Гиперандрогенизация плода мужского пола тоже может оказаться небезразличной для его дальнейшего соматополового развития, приводя в одних случаях к мужской поведенческой гиперсексуальности, в других — к гипогонадотропному гипогонадизму.

Dörner (1972) предполагает также, что возникновение нарушений ПДМ может иметь место и при нормальном уровне гормонов

в организме плода — в том случае, если эндогенные или экзогенные факторы (яды, химические воздействия) изменят чувствительность подлежащих дифференциации структур мозга к действию эндогенных половых гормонов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОВЕРКА ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ И НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Обширный опыт, накопленный экспериментальной эндокринологией пола и размножения, позволяет воспроизводить на животных самые разнообразные варианты нарушений ПДМ и оценивать потенциальную опасность применения во время беременности лекарственных препаратов, влияния физических, химических, биологических и других факторов окружающей среды для полового развития плода и его репродуктивной функции в зрелом возрасте.

Исходя из результатов собственных многолетних исследований и многочисленных данных литературы, мы считаем, что принятая в настоящее время методика экспериментального исследования эмбриопатогенности новых лекарственных средств, рекомендуемых для клинической апробации и медицинского применения, нацеленная на выявление эмбриотоксичности и тератогенных свойств, должна быть дополнена изучением отдаленных последствий пре- и ранних постнатальных воздействий препаратов. Необходимо учитывать не только ближайшие результаты, но и возможность возникновения тяжелых функциональных нарушений в период полового созревания. Методика такого дополнительного исследования должна состоять во введении испытуемого препарата беременным крысам за 2—3 дня до родов, а затем новорожденным крысятам с 1-го до 7-го дня постнатальной жизни и в последующем наблюдении за их половым развитием и становлением репродуктивной функции и секс-специфических характеристик полового поведения. Мы хотим подчеркнуть, что речь идет о возможном влиянии новых лекарственных средств не только на стероид-зависимую дифференциацию поведения и секреции гонадотропинов, но и на дифференциацию мозга по женскому типу, для осуществления которой не требуется овариальных гормонов.

В нашей лаборатории изучалось влияние неонатального применения резерпина и блокаторов адренорецепторов и синтеза биогенных моноаминов [1] на половое развитие самцов и самок крыс (Демкив, 1977; Носенко, 1977; Резников и др., 1978; Носенко, Резников, 1978). У самцов крыс линии Вистар, получавших α-метил-*п*-тирозин по 3 мг (в крахмальном геле) или пропранолол (по 10 мкг) с 4-го по 8-й дни после рождения, отмечено отставание

---

[1] Характеристика испытуемых веществ приведена в главе 6.

соматического и полового развития. В возрасте 3 мес масса тела и абсолютная масса органов половой системы подопытных животных была достоверно ниже, чем в контрольных группах (табл. 14). Уменьшение абсолютной и относительной массы предстательной железы обусловлено, по-видимому, ослаблением продукции андрогенов.

Аналогичные опыты проведены на самках крыс. Кроме того, нейротропные вещества вводили с 3-го по 7-й день жизни: эфирные соединения α-метил-*п*-тирозина и *п*-хлорфенилаланина (по 1,5 мг на животное), дроперидол (по 4 мкг), пропранолол (по 10 мкг). Обращает внимание задержка открытия влагалища в среднем на 8,6 и 9,4 сут у самок обеих групп, обработанных пропранололом. В других группах тоже отмечена тенденция к запаздыванию начала пубертации. У крыс, получавших пропранолол с 4-го и *п*-хлорфенилаланин с 3-го для жизни, увеличивался промежуток времени между открытием влагалищной мембраны и первым эструсом (табл. 15).

При цитологическом изучении вагинальных мазков в течение первых 20 дней после открытия влагалища во всех опытных группах выявлено увеличение числа животных с нерегулярным половым циклом по сравнению с контрольными самками. Нарушение структуры эстральных циклов происходило за счет удлинения фаз метаэструса и диэструса. По достижении животными возраста 3 мес половая цикличность нормализовалась.

В некоторых случаях отмечены отклонения показателей массы репродуктивных органов от нормальных значений (табл. 15). После введения пропранолола на 4—8-й дни постнатальной жизни обнаружены заметные изменения структуры яичников — усиленная лютеинизация за счет увеличения числа желтых тел почти вдвое. Обработка α-метил-*п*-тирозином приводила к уменьшению диаметра желтых тел. В соответствии с этим в первом случае масса яичников увеличивалась, во втором — уменьшалась.

У самок, получавших инъекции нейротропных препаратов, сохранялись циклические колебания уровня ЛГ в аденогипсфизе и плазме крови, эстрадиола в плазме. Содержание прогестерона в плазме крови было повышенным после неонатального введения *п*-хлорфенилаланина, в остальных случаях оно было нормальным. Интересная особенность неонатального воздействия *п*-хлорфенилаланина заключалась в изменении динамики секреции ЛГ, которое состояло в запаздывании преовуляторного выброса гонадотропина из гипофиза в кровь.

Недавно Walker, Timiras (1979) подтвердили наши наблюдения о возникновении нерегулярности половых циклов у самок крыс после обработки α-метил-*п*-тирозином и *п*-хлорфенилаланином на 3-й день после рождения. Однако в опытах этих авторов зарегистрировано преждевременное открытие влагалища, что, возможно, объясняется меньшей суммарной дозой вводимых нейротропных препаратов.

Таблица 14. **Изменение массы тела и органов половой системы у самцов крыс 3-месячного возраста после введения α-метил-*n*-тирозина и пропранолола на 4—8-й дни после рождения**

Условия опыта	Число крыс	Масса тела, г	Семенники		Предстательная железа		Семенные пузырьки	
			г	г/100 г массы тела	мг	мг/100 г массы тела	мг	мг/100 г массы тела
Контроль	5	304±1,5	3,22±0,003	1,6±0,003	195±2,1	63,8±1,1	830±3,8	273±1,8
α-Метил-*n*-тирозин	8	219±1,6	2,64±0,004	1,20±0,001	80±2,1	36,5±1,4	509±3,4	233±4,7
P		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
Контроль	6	265±0,9	2,84±0,002	1,08±0,001	218±1,5	75,9±1,0	855±3,2	322±1,9
Пропранолол	6	205±1,9	2,60±0,005	1,31±0,004	143±1,9	52,8±1,3	668±4,0	323±2,1
P		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5

Таблица 15. **Показатели полового развития самок крыс после неонатального введения блокаторов адренорецепторов и синтеза биогенных моноаминов**

Условия опыта	Число крыс	День открытия влагалища	День первого эструса	Половая цикличность				Масса органов в возрасте 3 мес, мг/100 г массы тела		
				I период		II период		Аденогипофиз	Яичники	Матка
				n_1	n_2	n_1	n_2			
Введение на 4—8-й дни после рождения										
Контроль	9	44,8±1,1	47,4±1,5	2	7	0	9	4,7±0,2	35,8±1,5	184,2±12,4
α-Метил-*n*-тирозин	7	48,3±1,6	50,5±2,1	5	2	0	7	4,5±0,2	41,9±2,7	205,8±17,3
Контроль	5	44,6±0,6	46,2±1,2	1	4	0	5	4,2±0,2	37,2±0,8	244,0±22,8
Пропранолол	11	52,2±0,6 **	59,0±3,5 *	9	2	0	11	4,6±0,2	41,4±0,8 **	209,7±9,5
Введение на 3—7-й дни после рождения										
Контроль	23	44,7±1,5	45,5±1,3	4	19	2	21	5,0±0,1	44,6±1,3	222,5±10,0
α-Метил-*n*-тирозин	7	44,7±0,7	46,1±1,1	5	2	0	7	4,9±0,1	36,8±1,6 **	194,8±4,5 *
n-Хлорфенилаланин	10	48,0±1,7	53,0±2,2 *	8	2	4	6	4,8±0,1	42,8±1,8	213,4±15,3
Дроперидол	10	45,6±1,2	50,4±2,9	6	4	6	4	4,1±0,3 **	43,0±4,0	213,6±11,1
Пропранолол	10	54,1±1,3 **	55,5±1,3 *	7	3	2	8	5,3±0,3	44,9±4,2	201,9±11,4

Примечание. I период — 20 дней с момента открытия влагалища, II период — 20 дней перед забоем в возрасте 3 мес, n_1 — число крыс с нерегулярным, n_2 — с регулярным эстральным циклом. *P* — по сравнению с контролем: * $P<0,01$; ** $P<0,001$.

Таблица 16. **Показатели плодовитости крыс, получавших резерпин в раннем постнатальном периоде развития**

Условия опыта	Количество на одну крысу		Индекс плодовитости, %	Количество погибших зародышей	
	желтых тел	живых плодов		до имплантации	после имплантации
Дистиллированная вода на 2—4-й день жизни (контроль)	11,5±0,7 (11)	8,8±1,3 (10)	83,8	1,0 (2)	4,7±2,0 (7)
Резерпин 25—50 мкг на 2—4-й день жизни	10,8±0,5 (13)	9,5±0,6 (13)	87,6	1,6±0,3 (7)	1,2±0,1 (6)
P	>0,25	>0,5		—	=0,1

Примечание. В скобках — число животных, у которых выявлен данный качественный признак.

Carraro et al. (1965) сообщили о возникновении нейроэндокринных нарушений — затяжных периодах диэструса и полуторадвукратном уменьшении содержания ЛГ в гипофизе самок крыс 1—2-месячного возраста, получивших на 4-й день после рождения одну инъекцию резерпина в дозе 50 мкг. В наших опытах даже повторное введение резерпина новорожденным крысятам (на 2—4-й дни жизни — по 25—50 мкг в день или на 5—9-й дни — по 10 мкг) не вызвало подобных изменений структуры эстральных циклов и гонадотропной активности гипофиза в указанном возрасте и не нарушило плодовитость животных (табл. 16). Однако в возрасте 7 мес у некоторых самок обнаружены нарушения эстрального цикла в виде длительного диэструса и в одном случае — персистентного эструса, чего не было у контрольных животных. Таким образом, раннее воздействие на систему биогенных моноаминов мозга может привести к преждевременному угасанию функции половой системы.

В серии работ Dörner и сотр. (Dörner et al., 1977a; Dörner, Hinz, 1978; Hinz et al., 1978) приводятся интересные сведения об изменениях полового развития и поведения крыс, подвергавшихся в течение первых двух недель жизни воздействию нейротропных препаратов без дополнительных гормональных влияний. Резерпин вызвал резкую гипоплазию семенников и придаточных половых органов у неполовозрелых самцов, а в зрелом возрасте — угнетение половой рецептивности. Ни ингибитор моноаминоксидазы (паргилин), ни ингибитор холинэстеразы (пиридостигмин) не вызывали гипоплазии половых органов, но первый из них угнетал, а второй усиливал сексуальное поведение по типу самца.

Столь же продолжительное введение резерпина самкам задерживало наступление пубертации и обусловливало возникновение нерегулярных эстральных циклов с затяжными фазами диэструса. Напротив, паргилин ускорял половое созревание самок и,

кроме того, тормозил проявления мужского копулятивного поведения. Пиридостигмин усиливал эти проявления. Отличие результатов изучения отдаленных последствий применения резерпина у новорожденных и инфантильных самок крыс от полученных нами данных мы склонны объяснять более длительным сроком введения препарата в опытах Dörner.

По сообщению Lehtinen et al. (1971), следствием единственной инъекции 50 мкг резерпина на 4-й день жизни является угнетение половой рецептивности у взрослых самок крыс. Аномалии сексуального поведения у взрослых крыс наблюдаются также после неонатальной и пренатальной обработки хлорпромазином, барбитуратами и другими нейро- и психотропными лекарственными средствами (Golub, Kornetsky, 1975; Clemens et al., 1979).

Современная нейроэндокринология пола и размножения располагает столь многочисленными и убедительными доказательствами повреждающего влияния избытка или дефицита гормонов на ПДМ, что следует считать оправданным обязательную проверку всех новых гормональных препаратов в этом плане. Ограничимся несколькими примерами.

При имплантации кортикостерона ацетата самкам крыс на 3—6-й день после рождения впоследствии развивается ановуляторный синдром, характеризующийся малыми размерами яичников, их макрофолликулярной перестройкой и персистентным эструсом (Turner, Taylor, 1977). Лордозные реакции ослаблены, особенно у крыс, которым имплантировали гормон в 3-дневном возрасте. Имплантация на 12—18-й день жизни приводила к значительно менее выраженным сдвигам.

Как показали M. Vaughan, G. Vaughan (1974), единственная подкожная инъекция мелатонина крысам или мышам в день рождения приводит в дальнейшем к уменьшению массы тела, ослаблению компенсаторной гипертрофии яичников и надпочечников, чего не наблюдалось после введения мелатонина на 17-й день жизни. Авторы обоснованно связывают происхождение этих нарушений с влиянием мелатонина на дифференциацию центрально-нервных механизмов регуляции гонад и надпочечных желез.

Повреждающее влияние раннего введения пролактина на гипоталамо-гипофизарную систему крыс проявляется в поликистозе яичников, персистентном эструсе и других симптомах ановуляторного бесплодия в 160-дневном возрасте (Nagasawa et al., 1973).

Привлекает внимание сообщение о том, что, кроме перинатального периода жизни, есть и другие периоды, которые характеризуются повышенной чувствительностью развивающегося мозга к действию тестостерона (Marton, Endröczi, 1974b). Одна инъекция 60 или 120 мкг ТП на 16—19-й день жизни крысы вызывает значительное увеличение массы яичников, регистрируемое на 25-й день жизни. Применение андрогена между 21-м и 23-м днями, напротив, уменьшает массу яичников, а после 23-го дня — не влияет на нее. Компенсаторная гипертрофия яичников уменьшается в

результате инъекции ТП между 15-м и 23-м днями постнатальной жизни, свидетельствуя о нарушении функционирования системы отрицательной обратной связи между гонадами и гипофизом.

Несмотря на трудоемкость подобных исследований, они крайне необходимы, особенно на этапе доклинического изучения новых гормональных, гормоноподобных и нейротропных средств.

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ПДМ

Прогнозирование и профилактика нарушений ПДМ на основе теоретических и экспериментальных данных еще не заняли должного места в антенатальной охране здоровья плода, несмотря на очевидную необходимость этого. Рекомендации акушерско-гинекологической службы в настоящее время имеют общий характер и сводятся к ограничению назначения любых лекарственных средств, особенно в первом триместре беременности. Между тем для прогнозирования и эффективной профилактики нарушений ПДМ этого явно недостаточно.

Dörner (1972) впервые четко сформулировал основные принципы профилактики нарушений ПДМ у человека, основанные на представлениях о повреждающем действии стероидных гормонов на функционально незрелый мозг в критическом периоде дифференциации. С учетом этих предложений и исходя из собственного опыта экспериментального изучения ПДМ и ее нарушений в раннем онтогенезе, мы разработали соответствующие рекомендации, реализация которых, как нам кажется, будет способствовать сохранению «репродуктивного благополучия» потомства и уменьшит вероятность рождения детей с указанной патологией.

Система прогнозирования и антенатальной профилактики нарушений ПДМ должна состоять из следующих мероприятий:

1. Выявление по клиническим и гормональным признакам беременных с повышенным уровнем андрогенов в организме или с уменьшением секс-стероидсвязывающей способности плазмы крови.

2. Установление пола плода в конце первого или в начале второго триместра беременности с помощью цитогенетических и гормональных методов.

3. Медикаментозная коррекция гормональных нарушений у матери или плода с учетом генетического пола плода.

4. Назначение гормональных и нейротропных препаратов по медицинским показаниям в конце первого и на протяжении всего второго триместров беременности с обязательным учетом пола плода.

5. Резкое ограничение приема беременными в указанные сроки всех фармакологических и в особенности гормональных и нейротропных препаратов и назначение их в минимальных дозах.

6. Прерывание беременности в случае высокой вероятности рождения ребенка с нарушенной ПДМ.

7. Широкая экспериментальная проверка потенциальной опасности гормональных и нейротропных препаратов, применяемых во время беременности, для процесса ПДМ у плода.

Ввиду пока еще ограниченных возможностей проведения массовых анализов содержания половых стероидов и секс-стероидсвязывающего глобулина, первичный отбор беременных для обследования целесообразно осуществлять на основе внешних признаков гиперандрогенизации и анамнестических данных (нерегулярные менструации, выкидыши и др.). При наличии подозрения на гормональный дисбаланс рекомендуется определить суточную экскрецию 17-кетостероидов (общую и по фракциям), тестостерона и эстрогенов с мочой, содержание тестостерона или общих андрогенов в плазме крови, а также ее секс-стероидсвязывающую способность. Последнее желательно потому, что уменьшение уровня секс-стероидсвязывающего глобулина может обусловить возрастание биологически активной фракции андрогенов или эстрогенов при нормальном общем содержании.

В принципе все варианты гормонального дисбаланса, независимо от пола плода, в определенной мере опасны для полноценной и адекватной его генетическому полу дифференциации мозга. Но наибольшую опасность представляет избыток материнских или собственных андрогенов в организме плода женского пола (стероидные гормоны беспрепятственно проходят через плацентарный барьер). В этом случае, по-видимому, возможны самые разные нарушения, начиная от выраженных интерсексуальных аномалий (ложный женский гермафродитизм) и кончая функциональными расстройствами — нарушениями овариально-менструального цикла, полового и социального поведения. Если же плод мужского пола, то гиперандрогенизация не представляет серьезной опасности для ПДМ. Хотя экспериментальные наблюдения свидетельствуют о повреждающем влиянии ранней экзогенной андрогенизации самцов лабораторных животных на их половое развитие, речь идет о весьма больших дозах андрогенов. В системе мать — плод возникновение такого большого избытка андрогенов, который представлял бы опасность для плода мужского пола, должно было бы привести к срыву беременности. Поскольку прогноз нарушений ПДМ зависит от половой принадлежности плода, возникает необходимость определить ее не позднее начала среднего триместра беременности, что представляет собой не простую, но вполне реальную задачу.

В пренатальном определении пола наиболее частым объектом исследования является амниотическая жидкость с содержащимися в ней клетками плода (Краснопольская, Кухаренко, 1975). Обнаружение в интерфазных клетках *Y*-хроматина с помощью люминесцентной микроскопии после окрашивания атебрином с большой вероятностью указывает на принадлежность к мужскому полу, хотя изредка возможны и ошибки (при сильной флюоресценции некоторых сегментов аутосом, например центромерного района третьей хромосомы).

Оптимальный срок для проведения амниоцентеза (в основном трансабдоминального) — 15—16-я неделя беременности, когда объем амниотической жидкости составляет 150—200 мл. В асептических условиях, под контролем ультразвуковой локализации плаценты, берут 10—20 мл амниотической жидкости. В центрах пренатальной диагностики доказана относительная безопасность этой процедуры — количество осложнений ниже 1%. Тем не менее на проведение амниоцентеза по медицинским показаниям требуется письменное согласие обоих супругов.

При кариологическом изучении некультивируемых клеток, находящихся в околоплодной жидкости, диагноз пола плода устанавливают в день взятия материала. Более детальное кариологическое исследование требует их культивирования. Поскольку в интересующем нас аспекте диагностику пола необходимо произвести как можно раньше, большое значение приобретают экспресс-методы. Предложенный Hösli (1974) микрометод культивирования клеток амниотической жидкости позволяет определить пол плода на 5-й день после посева. Согласно приводимым К. Д. Краснопольской, В. И. Кухаренко (1975) сводным статистическим данным, из 115 случаев дородового определения пола ошибки допущены только в 7.

По мнению Weitzel, Schwinger (1974), при использовании ультрасонографии амниотические эпителиальные клетки с минимальным риском можно получить уже на 14-й неделе беременности. При исследовании нативных, некультивируемых клеток они обнаруживали *У*-хромосому в 14—96% ядер у мальчиков и только в 0—2% ядер у девочек.

Кариологическое исследование клеток амниотической жидкости может быть заменено количественным радиоиммунологическим определением тестостерона. В первом и втором триместрах беременности концентрация тестостерона (неконъюгированного и конъюгированного с кислотами) в околоплодных водах при беременности мужским плодом в среднем в три раза выше, чем при беременности женским плодом. На 10—12-й неделе для мужских и женских плодов она равна соответственно 134 ± 37 и 46 ± 33 нг/100 мл, на 13—28-й неделе — 213 ± 36 и 78 ± 22 нг/100 мл (Stahl, Dörner, 1974). По наблюдениям Ketupanya, Wiest (1978), при беременности сроком 14—40 недель у 93,5% женщин с концентрацией неконъюгированного тестостерона в амниотической жидкости свыше 100 нг/мл были плоды мужского пола, а у 88,5% с концентрацией меньше 100 нг/мл — женские плоды.

Привлекают внимание цитогенетические методы дородового определения пола, не требующие амниоцентеза. Диагноз может быть установлен по наличию флюоресцирующих телец *У*-хроматина в клетках мазков крови беременных, которое объясняется проникновением клеток эмбриона через плаценту в кровь матери (Faust et al., 1976). И. Л. Незванова, Р. И. Куликов (1974) сообщили об удачном опыте определения пола плода в первом триместре бере-

менности путем люминесцентного выявления *У*-хроматина в мазках слизистой пробки шейки матки. Однако эти методы пока не получили широкого распространения.

Существуют методы раннего дородового определения пола, основанные на секс-специфических особенностях выделения андрогенов с мочой беременных. Как утверждают Loewit et al. (1974), определение тестостерона в моче позволяет предсказать пол ребенка достаточно рано — между 6-й и 10-й неделями беременности: женскому полу соответствует экскреция 0,7—7 мкг/сут, мужскому — 7,5—15,5 мкг/сут. Показательно также соотношение суточной экскреции тестостерона и андростендиона, которое у женщин с 7—12-недельным сроком беременности равно в среднем 1,73 при беременности мужским плодом и 0,77 — при беременности женским (Stahl, Dörner, 1974). При всей привлекательности этих методов, они, по-видимому, не смогут заменить цитогенетического анализа при подозрении на гиперандрогенизацию материнского происхождения, поскольку дифференциация источника (мать или плод?) повышенного количества андрогенов в моче невозможна.

В случаях выраженной внутриутробной андрогенизации и установления генетического женского пола плода, т. е. при высокой степени риска рождения девочки с маскулинизированными гениталиями и (или) мозгом следует рекомендовать прерывание беременности. Там, где это возможно, проводится медикаментозная коррекция гормонального дисбаланса (например, назначение глюкокортикоидов при недостаточности ферментов биосинтеза кортикостероидов). Независимо от этого, профилактика андрогензависимых нарушений ПДМ у девочек может включать назначение нейротропных средств, уменьшающих содержание норадреналина в мозге.

Принципиальная возможность эффективной фармакологической профилактики ановуляторного бесплодия при экспериментальных нарушениях ПДМ в раннем онтогенезе впервые продемонстрирована нами на примере α-метил-*п*-тирозина и *п*-хлорфенилаланина, которые блокировали индуцируемое тестостероном повышение уровня норадреналина в гипоталамусе новорожденных крыс-самок. Хотя резерпин в этом смысле значительно менее эффективен, он, по-видимому, может быть рекомендован для клинического применения как средство профилактики маскулинизации гипоталамуса у плодов женского пола. Особенно перспективно, на наш взгляд, применение с этой целью умеренных доз конкурентных антагонистов тестостерона (андрогенов), которые блокируют дефеминизацию мозга андрогенами (Gladue et al., 1978). В данном случае ципротерона основание имеет, по-видимому, преимущество перед ципротерона ацетатом (андрокуром), который, как известно тормозит гонадотропную функцию гипофиза. Что касается других препаратов, способных предотвратить ановуляторный синдром у неонатально адрогенизированных самок крыс, таких, как барбитураты, ингибиторы синтеза белка, то их клиническое применение

нельзя считать оправданным ввиду несомненной опасности повреждающего действия на плод.

У 5—10% мужчин находят врожденные нарушения полового поведения гипо-, би- и гомосексуального типов. Полагая, что они являются следствием относительного дефицита андрогенной обеспеченности организма во внутриутробном периоде развития, Dörner (1972) допускает возможность общей андрогенной профилактики подобных нарушений у всех без исключения плодов-мальчиков, независимо от гормонального статуса беременной и плода. Такая рекомендация, по нашему мнению, является слишком рискованной, поскольку положительный эффект от ее реализации может оказаться ничтожным по сравнению с отрицательными последствиями приема андрогенных гормонов.

Мы уже указывали на необходимость учета пола плода при назначении беременным гормональных и нейротропных препаратов в связи с угрозой прерывания беременности, сопутствующими соматическими, психоневрологическими и инфекционными заболеваниями, а также при осложнениях патологической беременности (токсикоз, нефропатия, артериальная гипертензия и др.). Спектр применяемых препаратов весьма широк. Так, гестагены в сочетании с эстрогенами (фолликулином, эстрадиола бензоатом или дипропионатом) широко используют при угрозе прерывания беременности. При токсикозах показано применение аминазина, атропина; при нефропатии, артериальной гипертензии, оперативных вмешательствах назначают резерпин, обзидан (пропранолол), дроперидол и другие адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы, центральный Н-холинолитик спазмолитин и другие фармакологические нейротропные средства.

Прием эстрогенов в среднем триместре беременности может представлять определенную опасность для полового развития и дифференциации мозга плода мужского пола. Опыты на крысах, кроликах, морских свинках отчетливо продемонстрировали нарушение процесса ПДМ по мужскому типу под влиянием транквилизаторов, резерпина и других модификаторов системы биогенных моноаминов. Следовательно, в случае беременности плодом мужского пола применение этих препаратов в среднем триместре беременности значительно более опасно, чем при беременности женским плодом, и врач должен думать о замене этих препаратов другими. Например, если возникла необходимость назначить беременной резерпин по поводу артериальной гипертензии, а цитогенетический анализ указывает на принадлежность ребенка к мужскому полу, то резерпин можно заменить сернокислой магнезией и т. д.

Приведенные в настоящем разделе соображения следует рассматривать исключительно как личное мнение автора. Для решения вопроса о допустимости некоторых рекомендуемых способов профилактики, как, например, назначения ципротерона или резерпина в условиях гиперандрогенизации с целью воздействия на развитие плода мужского пола, необходимы серьезные клиниче-

ские исследования. Однако такие мероприятия, как выявление плодов с факторами риска в плане нарушения ПДМ, дородовое определение их генетического пола, учет пола плода при назначении гормональных и нейротропных средств и обязательная экспериментальная проверка безопасности для репродуктивной системы потомства всех новых лекарственных препаратов, которые могут применяться во время беременности, целесообразно осуществлять уже в настоящее время.

ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕСПЛОДИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО НАРУШЕНИЕМ ПДМ

Едва ли можно рассчитывать на получение стойкого лечебного эффекта и полное восстановление половой цикличности при ановуляторном синдроме, вызванном воздействием андрогенов в раннем онтогенезе. Реально достижимая цель терапевтических мероприятий состоит в том, чтобы преодолеть блокаду эстрогенчувствительных механизмов центральной нервной системы и вызвать овуляцию.

Многочисленные экспериментальные исследования послужили предпосылкой для разработки эффективных методов лечения ановуляторного бесплодия. Причины и механизмы развития данной патологии весьма разнообразны. Во многих случаях врач встречается с органическими поражениями гипоталамо-гипофизарной системы, с атрофическими изменениями в яичниках и придаточных половых органах, с угнетением базальной секреции гонадотропинов. Лечение ановуляторного бесплодия составляет большой раздел гинекологической эндокринологии и широко освещено в многочисленных руководствах, учебниках и монографиях. Мы же остановимся на принципах лечения только тех форм заболевания, которые связаны исключительно с угнетением циклического центра регуляции секреции гонадотропинов и предположительно являются следствием нарушения ПДМ в раннем онтогенезе.

Как показывают результаты экспериментальных исследований, овуляцию при синдроме ранней андрогенизации можно вызвать воздействием на любое звено системы гипоталамус — гипофиз — яичники. Важно, однако, учитывать, что для этого необходима более интенсивная стимуляция, чем в физиологических условиях ввиду сниженной чувствительности органов к гормональным воздействиям.

У взрослых и даже неполовозрелых андрогенстерильных крыс удается вызвать овуляцию введением ЛГ, ФСГ или сыворотки жеребых кобыл (Uilenbrock, van der Werff ten Bosch, 1972; Ying, 1973). Оптимальным следует считать совместное применение ФСГ и ЛГ. Этим экспериментальным данным соответствуют клинические наблюдения о высокой терапевтической эффективности пергонала —

препарата гонадотропинов из мочи женщин постменопаузального возраста.

Имеется несколько сообщений о появлении овуляций у взрослых самок крыс, стерилизованных введением ТП в первые дни после рождения, под влиянием синтетического ЛГ-РГ и индуцированного им преовуляторного выброса гонадотропинов. Особенно интересные исследования принадлежат Hahn, McGuire (1978). У крыс с ановуляторным синдромом и персистентным влагалищным эструсом, развившимся в результате инъецирования 100 мкг ТП на 3-й день жизни, однократное введение ЛГ-РГ в возрасте 4—5 мес вызывало единственный эстральный цикл. Дополнительные инъекции ЛГ-РГ в конце каждого цикла приводили к появлению новых циклов. Под влиянием рилизинг-гормона резко повышалась спаривательная активность самок, причем на 1—2-й день после спаривания у них при аутопсии обнаруживали нормальные оплодотворенные яйцеклетки. В некоторых случаях развитие эмбрионов происходило до стадии бластоцисты, но к 6-му дню все они дегенерировали. Авторы предположили, что это связано с резким дефицитом гормонального обеспечения беременности. И действительно, введение экзогенного прогестерона или пролактина, а также имплантация нормального гипофиза под капсулу почки обеспечивали нормальную имплантацию и сохраняли беременность.

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о большой терапевтической ценности гонадотропин-рилизинг-гормона при лечении ановуляторного бесплодия у женщин (Н. И. Бескровная и др., 1977) и находятся в полном соответствии с приведенными результатами экспериментальных исследований. Другой перспективный путь состоит в разработке способов воздействия на гипоталамическое звено регуляции овариально-менструального цикла. И здесь экспериментальные работы служат ориентирами, раскрывая патогенетические механизмы блокады половой цикличности и пути ее преодоления.

В гинекологической практике при некоторых формах ановуляторных циклов и аменореи с успехом применяют ударные дозы прогестерона или последовательно назначают эстрогены и прогестерон, что способствует наступлению беременности. На чем основан этот лечебный эффект?

В 1961 г. Barraclough, Gorski сообщили о том, что введение прогестерона андрогенстерильным самкам крыс преодолевает рефрактерность гипоталамических структур, ответственных за регуляцию секреции гонадотропинов, к электрической стимуляции, т. е. понижает порог возбудимости нейронов. В. Г. Баранову и соавт. (1972в) удалось восстановить половую цикличность у взрослых самок крыс, стерилизованных неонатальным введением ТП, посредством введения прогестерона в течение месяца. Прогестерон вводили с интервалом 3 дня, т. е. в ритме, соответствующем нормальному эстральному циклу крысы. Особенно выраженный эффект достигнут при введении прогестерона с 60—70-го дня жизни

крысам, получившим в раннем постнатальном периоде инъекцию ТП в дозе 250 мкг. Под влиянием прогестерона прерывался персистентный влагалищный эструс, у 66% животных в яичниках обнаруживались свежие желтые тела, содержание ЛГ и ФСГ в гипофизе и ЛГ-РГ в гипоталамусе приближалось к нормальным значениям. Авторы связывают положительный эффект экспериментальной прогестероновой терапии ановуляторного синдрома с повышением чувствительности гипоталамуса к нервным и гормональным стимулам.

Что касается механизма терапевтического действия эстрогенов при ановуляторных циклах, то он, по-видимому, слагается из нескольких звеньев. Как явствует из содержания предыдущих глав, продолжительная эстрогенизация способна полностью или частично устранить десенсибилизацию центральной нервной системы к эстрогенам, вызванную ранним воздействием эндогенных или экзогенных андрогенов. Кроме того, известно, что эстрогены повышают чувствительность гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону и яичников к гонадотропинам. Наконец, они способствуют устранению гипоплазии органов половой сферы, которая нередко сопутствует ановуляторному синдрому.

Поскольку при ановуляторном бесплодии, обусловленном нарушением ПДМ, первичный дефект локализован в гипоталамусе и смежных отделах мозга, ответственных за регуляции овуляции, патогенетическая терапия должна быть направлена на восстановление нормального функционирования этого звена репродуктивной системы. Именно поэтому столь эффективным оказалось применение в клинической практике кломифена — препарата, сочетающего в себе антиэстрогенную активность со слабыми эстрогенными свойствами. Кломифен является мощным стимулятором выделения ЛГ-РГ и, следовательно, гонадотропинов. Возможно, это происходит отчасти вследствие блокады кломифеном рецепторов эстрогенов и снятия ингибирующего влияния последних на секрецию гонадотропинов.

По данным В. Г. Баранова и соавт. (1977), в результате введения кломифена по 200 мкг в течение 5 дней взрослым андрогенстерильным крысам, получавшим ТП в дозе 10—250 мкг в раннем постнатальном возрасте, нормализуется (повышается) содержание ЛГ-РГ в гипоталамусе, ЛГ и ФСГ в гипофизе, ЛГ в плазме крови. Овуляция восстанавливалась у 40% стерильных крыс, получавших 250 мкг ТП, и у 100% животных, получавших 10 мкг ТП. Эти наблюдения раскрывают механизм действия кломифена, который дает блестящие результаты в лечении бесплодия.

Исходя из современных представлений о моноаминергической регуляции нейросекреторных процессов и результатов собственных исследований, касающихся роли нейромедиаторов в патогенезе ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс, мы полагаем, что в направленных фармакологических воздействиях на центральное нейромедиаторное звено регуляции

овуляции скрыты еще не использованные терапевтические возможности. В частности, обнаруженное нами снижение концентрации норадреналина и дофамина в гипоталамусе взрослых неонатально андрогенизированных крыс с персистентным эструсом послужило основанием для того, чтобы обратить внимание клиницистов на необходимость изучения эффективности предшественника биосинтеза катехоламинов *L*-ДОФА в лечении ановуляторного бесплодия, связанного с нарушениями ПДМ (Резников, 1977а). В перспективности этого пути убеждают также наблюдения о стимуляции выделения ЛГ и восстановления овуляций и эстральных циклов у старых крыс с постоянной течкой после введения им *L*-ДОФА или имплантации его в медиальную преоптическую область мозга (Watkins et al., 1975; Бехтерева, 1976; Cooper et al., 1978). Очевидно, лечение *L*-ДОФА должно быть достаточно продолжительным, поскольку одна инъекция препарата вызывает лишь диэструс и нерегулярные половые циклы у неонатально андрогенизированных крыс с постоянной течкой (Fujii, 1974). Этот же автор наблюдал аналогичный эффект при введении галоперидола.

Применение *L*-ДОФА патогенетически обосновано и тем, что он, способствуя синтезу дофамина, тормозит образование пролактина, которое резко возрастает у андрогенстерильных крыс. Выше указывалось, что во многих случаях ановуляторного бесплодия имеет место гиперпролактинемия. Не исключено, что восстановление половой цикличности может быть достигнуто и с помощью другого препарата, тормозящего секрецию пролактина,— антагониста дофамина бромокриптина (парлодела), который возбуждает дофаминовые рецепторы.

По сообщению Shirama et al. (1976), с помощью резерпина удается восстановить половую цикличность у крыс с постоянной течкой, вызванной длительным освещением с момента рождения. Возможно, с изменением состояния адренергических и серотонинергических систем мозга связано восстановление эстральных циклов и овуляций у неонатально андрогенизированных крыс после тиреоидэктомии (Fujii, 1973).

Определенное внимание должно быть уделено нормализации серотонинового звена регуляции секреции гонадотропных гормонов. Хотя гипоталамическая концентрация серотонина при экспериментальном ановуляторном бесплодии, по нашим данным, не изменяется, однако ввиду уменьшения уровня катехоламинов возникает относительное преобладание содержания серотонина, который ингибирует выделение ЛГ. Правильность этих соображений подтверждают данные исследований Trentini et al. (1974). После четырехкратного внутрибрюшинного введения ингибитора синтеза серотонина — *n*-хлорфенилаланина в дозе 300 мг/кг крысам с персистентным эструсом и ановуляторным циклом, вызванным фронтальной деафферентацией гипоталамуса или двухсторонним стереотаксическим разрушением супрахиазматической области гипоталамуса, более чем у половины животных в яичниках обна-

руживались свежие желтые тела. Авторы заключают, что *п*-хлорфенилаланин стимулирует секрецию ЛГ-РГ в количестве, достаточном для овуляции, через истощение запасов серотонина в мозге.

Известен ряд веществ, блокирующих серотонинреактивные структуры и проявляющих антагонистический эффект по отношению к серотонину,— метисергид, ципрогептадин и др. (Пидевич, 1978). Изучение возможности лечебного применения подобных препаратов при ановуляторном бесплодии также представляет немалый интерес.

Таким образом, благодаря значительным успехам, достигнутым в области изучения ПДМ, в настоящее время созданы необходимые предпосылки для проведения на этой основе соответствующих клинических исследований. Реализация этих достижений в практическом здравоохранении, несомненно, будет способствовать антенатальной охране здоровья плода и улучшению репродуктивной функции человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Акмаев И. Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций.— М. : Наука, 1979.— 228 с.

Акмаев И. Г., Фиделина О. В. Участие таницитов в механизмах половой дифференцировки мозга.— Пробл. эндокринологии, 1977, **23**, № 2, с. 79—85.

Алешин Б. В. Адренергические механизмы гипоталамуса.— Успехи соврем. биологии, 1972, **74**, № 1, с. 142—163.

Анохин П. К. Системогенез как общая закономерность развития эволюционного процесса.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1948, **25**, № 8, с. 81—99.

Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем.— М. : Медицина, 1975.— 448 с.

Бабичев В. Н. О половой дифференцировке гипоталамуса (обзор литературы).— Пробл. эндокринологии, 1969, **15**, № 3, с. 120—124.

Бабичев В. Н. Чувствительность различных областей гипоталамуса, принимающих участие в регуляции гонадотропной функции гипофиза у самок крыс, к половым гормонам.— Пробл. эндокринологии, 1971а, **17**, № 2, с. 55—60.

Бабичев В. Н. Взаимодействие областей гипоталамуса, принимающих участие в гонадотропной функции гипофиза у самок крыс.— Пробл. эндокринологии, 1971б, **17**, № 5, с. 82—86.

Бабичев В. Н. Влияние андрогенизации самок крыс в различные сроки после рождения на чувствительность гипоталамуса к половым гормонам.— Пробл. эндокринологии, 1972, **18**, № 5, с. 56—61.

Бабичев В. Н. Половая дифференцировка областей гипоталамуса, принимающих участие в регуляции гонадотропной функции гипофиза. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— М., 1973.— 29 с.

Бабичев В. Н., Адамская Е. И. Изменение содержания моноаминов в различных областях гипоталамуса в зависимости от стадии эстрального цикла.— Пробл. эндокринологии, 1976, **22**, № 4, с. 44—49.

Бабичев В. Н., Игнатков В. Я. Дофаминчувствительные нейроны аркуатной области гипоталамуса и их роль в регуляции гонадотропной функции гипофиза.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1977, **84**, № 11, с. 518—521.

Бабичев В. Н., Игнатков В. Я. Роль эстрогенчувствительных нейронов аркуатной области гипоталамуса в механизме освобождения лютеинизирующего гормона.— Пробл. эндокринологии, 1978, **24**, № 2, с. 53—59.

Бабичев В. Н., Озоль Л. Ю. Характеристика фоновой и вызванной активности нейронов областей гипоталамуса, участвующих в регуляции гонадотропной функции гипофиза в ходе постнатального развития.— Онтогенез, 1973, № 2, с. 161—167.

Бабичев В. Н., Озоль Л. Ю. Динамика изменения содержания лютеинизирующего гормона в гипофизе и крови в ходе постнатального развития у самцов крыс.— Пробл. эндокринологии, 1975, **21**, № 2, с. 66—69.

Бабичев В. Н., Озоль Л. Ю., Адамская Е. И. Влияние кастрации самцов крыс в различные сроки постнатальной жизни на реактивность гипоталамических нейронов к половым гормонам.— Пробл. эндокринологии, 1974, **20**, № 1, с. 63—66.

Бабичев В. Н., Озоль Л. Ю., Михайлова Н. В. Динамика изменения содержания лютеинизирующего гормона в гипофизе и плазме крови и эстрогенов в крови у самок крыс в ходе полового созревания.— Онтогенез, 1977, **8**, № 1, с. 38—43.

Бабичев В. Н., Перышкова Т. А. Динамика изменения содержания рецепторов к эстрадиолу в цитозоле гипоталамуса самок крыс в ходе постнатального развития.— Пробл. эндокринологии, 1978, **24**, № 6, с. 55—59.

Баранов В. Г., Демина Е. П., Кнорре З. Д. и др. Сопоставление гонадотропной функции гипофиза с уровнем катехоламинов и нейросекреторной активностью у крыс.— Физиол. журн. СССР, 1969, **55**, № 8, с. 1020—1028.

Баранов В. Г., Коган М. Е., Пропп М. В. и др. Влияние кломифена на восстановление овуляции у андрогенстерильных крыс.— Пробл. эндокринологии, 1977, **23**, № 1, с. 60—64.

Баранов В. Г., Пропп М. В., Проймина Ф. И., Савченко О. Н. Значение катехоламинов и серотонина в регуляции циклической и тонической секреции гонадотропных гормонов.— Физиол. журн. СССР, 1976, **62**, № 9, с. 1378—1385.

Баранов В. Г., Пропп М. В., Савченко О. Н. Гипоталамо-гипофизарная регуляция полового цикла.— Пробл. эндокринологии, 1968, **14**, № 1, с. 117—124.

Баранов В. Г., Пропп М. В., Савченко О. Н., Степанов Г. С. Регуляция овуляции как один из основных факторов репродукции в норме и при патологии.— Вестн. Акад. мед. наук СССР, 1972а, № 11, с. 12—22.

Баранов В. Г., Пропп М. В., Савченко О. Н., Степанов Г. С. Онтогенез полового цикла.— В кн.: Ведущие факторы онтогенеза. Киев : Наук. думка, 1972б, с. 303—321.

Баранов В. Г., Пропп М. В., Савченко О. Н. и др. Влияние прогестерона на регуляцию полового цикла у молодых и старых крыс с постоянной течкой.— Пробл. эндокринологии, 1972в, **18**, № 3, с. 63—68.

Бескровная Н. И., Потин В. В., Хрусталева Г. Ф. Гонадотропин-рилизинг гормон в клинической практике.— Акушерство и гинекология, 1977, № 7, с. 8—12.

Бехтерева Э. П. Влияние *l*-ДОФА на гонадотропную функцию гипофиза.— Пробл. эндокринологии, 1976, **22**, № 4, с. 50—54.

Богданова Е. А. Об этиологии и патогенезе синдрома Штейна — Левенталя.— Сов. медицина, 1969, № 8, с. 65—70.

Богданова Е. А., Сафаралиева А. Р., Ткаченко Н. М. Недостаточность функции гипоталамических центров как причина первичной аменореи.— Акушерство и гинекология, 1978, № 8, с. 24—27.

Борисова Н. А. Особенности половой дифференцировки гипоталамуса в раннем онтогенезе зрело- и незрелорождающихся млекопитающих.— Онтогенез, 1970, **1**, № 6, с. 576—586.

Борисова Н. А., Стефанова С. Б. Исследование гипоталамуса неонатально кастрированных крыс методом кариометрии.— Онтогенез, 1976, **7**, № 4, с. 373—377.

Варга С. В. О возможном участии циторецепторов половых стероидов в реализации андрогенных влияний на развивающиеся органы репродуктивной системы.— В кн.: Механизм действия гормонов: Тез. докл. респ. науч. конф. Киев : Здоров'я, 1975, с. 27—29.

Варга С. В. Сравнительная характеристика эстрадиолсвязывающей способности гипоталамуса, аденогипофиза и матки андрогенстерильных крыс

с различной степенью повреждения репродуктивной системы.— Эндокринология, 1977, вып. 7, с. 45—49.

Варга С. В., Резников А. Г. Эстрадиол-связывающая и эстрадиол-задерживающая способность органов-мишеней самок крыс с нарушением половой дифференциации мозга.— Физиол. журн. АН УССР, 1978, 24, № 1, с. 3—6.

Вундер П. А. Ранняя стероидная регуляция половой дифференцировки мозга (обзор литературы).— Пробл. эндокринологии, 1969, 15, № 3, с. 114—120.

Вундер П. А. Эндокринология пола и размножения.— М. : Медицина, 1973.— 216 с.

Вундер П. А. Половые отличия в функционировании головного мозга и связанные с ними эффекты.— Успехи соврем. биологии, 1978, 86, вып. 1, с. 129—142.

Дедов И. И., Демина Н. А. Зависимость андрогенизации от дифференцировки гипоталамических центров.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1978, 85, № 2, с. 207—209.

Дедов И. И., Демина Н. А., Буренин И. С. и др. Корреляция между содержанием в крови половых гормонов и включением эстрадиола-^{3}H в компоненты нейроэндокринной системы при ановуляторном цикле.— Мед. радиология, 1978, 23, № 4, с. 32—36.

Демкив Л. П. Морфологические и функциональные показатели развития у крыс-самок после неонатального воздействия тестостерона и резерпина.— В кн.: Механизм действия гормонов : Тез. докл. респ. науч. конф. Киев : Здоров'я, 1975, с. 41—42.

Демкив Л. П. Некоторые показатели состояния репродуктивной системы крыс-самок после введения резерпина в раннем постнатальном периоде.— Эндокринология, 1977, вып. 7, с. 51—54.

Донован Б. Т., ван дер Верф тен Бош Дж. Дж. Физиология полового развития / Пер. с англ.— М. : Педагогика, 1974.— 192 с.

Дыгало Н. Н. Влияние пренатального воздействия гидрокортизоном на реактивность взрослых крыс в условиях эмоционального стресса.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1978, вып. 2, с. 130—133.

Йоффе В. И. Иммунологические и иммунопатологические параллели.— Вестн. Акад. мед. наук СССР, 1974, № 1, с. 3—8.

Катеренчук И. П. Влияние раздражения и разрушения миндалевидных ядер на яичники половозрелых крыс при интактном гипофизе и после гипофизэктомии.— Физиол. журн., 1978, 24, № 1, с. 12—16.

Киршенблат Я. Д. Сравнительная эндокринология яичников.— М. : Наука, 1973.— 176 с.

Колесов Д. В., Сельверова Н. Б. Физиолого-педагогические аспекты полового созревания.— М. : Педагогика, 1978.— 224 с.

Конюхов Б. В. Генетический контроль онтогенеза.— В кн.: Вопросы медицинской генетики (избранные лекции) / Под ред. А. Ф. Захарова. М. : Медицина, 1974, с. 111—123.

Краснопольская К. Д., Кухаренко В. И. Пренатальная диагностика наследственных болезней.— В кн.: Генетика человека / Под ред. Н. П. Бочкова.— М. : ВИНИТИ, 1975.— Т. 2, с. 57—115.

Кузнецова Л. В. Содержание лютенизирующего гормона в аденогипофизе и крови и ЛГ-рилизинг фактора в гипоталамусе у плодов человека.— В кн.: Гормональные факторы индивидуального развития. М. : Наука, 1974, с. 163—171.

Кузнецова Л. В., Скебельская Ю. Б. Биологическая активность ФСГ в гипофизе плодов человека.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1978, № 3, с. 359—362.

Курц М., Мадершпах К. Нарушение продукции гонадотропных гормонов у андрогенизированных крыс в период созревания и зрелости.— В кн.: Гормональные факторы индивидуального развития. М. : Наука, 1974, с. 127—137.

Лазарев Н. И., Ирд Е. А., Смирнова И. О. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний.— М. : Медицина, 1976.— 176 с.

Левина С. Е. Очерки развития пола в раннем онтогенезе высших позвоночных.— М. : Наука, 1974.— 240 с.

Левина С. Е. Формирование эндокринной системы в пренатальном развитии человека.— М. : Медицина, 1976.— 200 с.

Маркель А. Л., Казин Э. М., Лурье С. Б., Науменко Е. В. Влияние введений преднизолона в раннем постнатальном онтогенезе на циркадный ритм кортикостероидной функции у взрослых крыс.— Онтогенез, 1978, 9, № 2, с. 160—165.

Милнер П. Физиологическая психология / Пер. с англ.— М. : Мир, 1973.— 648 с.

Мицкевич М. С. Гормональная регуляция процессов в раннем онтогенезе.— В кн.: Ведущие факторы онтогенеза. Киев : Наук. думка, 1972, с. 206—219.

Мицкевич М. С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных.— М. : Наука, 1978.— 224 с.

Науменко Е. В., Попова Н. К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы.— Новосибирск : Наука, Сиб. отд., 1975.— 218 с.

Незванова И. Л., Куликов Р. И. О диагностике пола плода на ранних стадиях беременности.— В кн.: Формирование эндокринной системы у человека в процессе онтогенеза / Под ред. Н. В. Кобозевой. Л. : Ленингр. педиатр. мед. ин-т, 1974, с. 36—38.

Никитина М. М. Влияние кастрации на фолликулостимулирующую функцию гипофиза у интактных и андрогенизированных крыс в онтогенезе.— Пробл. эндокринологии, 1972а, 18, № 6, с. 97—102.

Никитина М. М. Фолликулостимулирующая функция гипофиза крысы в норме и при некоторых экспериментальных нарушениях в системе гипоталамус — гипофиз — гонады.— В кн.: Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы. М. : Медицина, 1972б, с. 29—30.

Никитина М. М., Кузнецова Л. В. Изменение лютеинизирующей функции гипофиза в онтогенезе у интактных и андрогенизированных крыс.— Пробл. эндокринологии, 1973а, 19, № 4, с. 60—64.

Никитина М. М., Кузнецова Л. В. Влияние кастрации на лютеинизирующую функцию гипофиза у интактных и андрогенизированных крыс.— Пробл. эндокринологии, 1973б, 19, № 6, с. 76—82.

Носенко Н. Д. Гипоталамическая регуляция секреции гонадотропинов у крыс-самок репродуктивного возраста после неонатального воздействия тестостерона и резерпина.— В кн.: Механизм действия гормонов : Тез. докл. респ. науч. конф. Киев : Здоров'я, 1975, с. 81—82.

Носенко Н. Д., Зряков О. Н., Резников А. Г. Влияние неонатальной андрогенизации на биогенные моноамины гипоталамуса и функциональную активность гипофиза крыс.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1976, 82, № 9, с. 1112—1114.

Носенко Н. Д. Нарушения полового развития у крыс в результате применения α-метил-*п*-тирозина и обзидана в раннем постнатальном периоде.— Эндокринология, 1977, вып. 7, с. 55—58.

Носенко Н. Д., Резников А. Г. Превентивное действие ингибиторов синтеза катехоламинов, серотонина и адреноблокаторов на возникновение ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс : Сообщ. 2.— Пробл. эндокринологии, 1978, 24, № 6, с. 69—73.

Общая сексопатология / Под ред. Васильченко Г. С.— М. : Медицина, 1977.— 488 с.

Озоль Л. Ю., Бабичев В. Н. Изменение содержания тестостерона в семенниках и периферической крови у самцов крыс в ходе постнатального развития.— Онтогенез, 1976, 7, № 3, с. 296—299.

Пидевич И. Н. Фармакология серотонинреактивных структур.— М. : Медицина, 1978.— 280 с.

Приймак Э. Х. Субмикроскопическая структура медиобазального гипотала-

муса и срединного возвышения в период половой дифференцировки гипоталамуса.— Материалы I Всесоюз. конф. по нейроэндокринологии. Л., 1974, с. 137—138.

Пропп М. В., Савченко О. Н. Изменение функции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у крыс с постоянной течкой.— Пробл. эндокринологии, 1967, **13**, № 3, с. 106—111.

Резников А. Г. Половая дифференциация нейро-эндокринной регуляции секреции гонадотропинов и ее нарушения в раннем онтогенезе.— В кн.: Механизм действия гормонов : Тез. докл. респ. науч. конф. Киев : Здоров'я, 1975, с. 88—89.

Резников А. Г. Механизмы и последствия андрогенных влияний на половую дифференциацию нейро-эндокринной регуляции секреции гонадотропинов.— Эндокринология, 1976, вып. 6, с. 47—53.

Резников А. Г. Гормоны и половая дифференциация мозга.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия / Отв. ред. Р. Е. Кавецкий. Киев : Наук. думка, 1977а, с. 166—180.

Резников О. Г. Формування нейро-ендокринної регуляції статевої системи в ранньому онтогенезі.— В кн.: Тез. доп. X з'їзду Укр. фізіол. т-ва. К. : Наук. думка, 1977б, с. 271—272.

Резников А. Г. Гормональная регуляция половой дифференциации мозга.— Физиол. журн. АН УССР, 1978а, № 1, с. 126—133.

Резников А. Г. Определение содержания прогестерона и Δ^4-прегнен-20α-ол-3-она в ткани яичников крыс посредством тонкослойной хроматографии и спектрофлюориметрии.— Укр. биохим. журн., 1978б, 50, № 3, с. 372—376.

Резников А. Г. Методы определения гормонов.— Киев : Наук. думка, 1980.— 396 с.

Резников А. Г., Варга С. В., Демкив Л. П., Носенко Н. Д. Физиологические и биохимические механизмы половой дифференцировки гипоталамо-гипофизарного комплекса.— В кн.: Тр. Второго Всесоюз. съезда патофизиологов. Ташкент, 1976а, с. 336—337.

Резников А. Г., Демкив Л. П., Носенко Н. Д., Зряков О. Н. Роль биогенных аминов и ацетилхолина в половой дифференциации гипоталамо-гипофизарной системы.— В кн.: Механизм действия гормонов, патогенез, лечение, профилактика и эпидемиология эндокринных заболеваний : Тез. докл. II съезда эндокринологов Украинской ССР. Киев, 1977, с. 143—144.

Резников А. Г., Демкив Л. П., Носенко Н. Д., Шевчук О. П. Особенности гипоталамо-гипофизарной регуляции, морфологического и функционального состояния репродуктивных органов у неонатально андрогенизированных самок крыс в зависимости от времени воздействия тестостерона.— Пробл. эндокринологии, 1976б, **22**, № 5, с. 71—76.

Резников А. Г., Носенко Н. Д., Демкив Л. П. Превентивное действие ингибиторов синтеза катехоламинов, серотонина и адреноблокаторов на возникновение ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс : Сообщ. 1.— Пробл. эндокринологии, 1978, **24**, № 2, с. 48—53.

Резников А. Г., Носенко Н. Д., Демкив Л. П. Значение нейротрансмиттеров в функциональной дифференциации нейроэндокринных центров секреции гонадотропинов.— В кн.: XIII съезд Всесоюз. физиол. о-ва им. И. П. Павлова. Алма-Ата, 1979 : Тез. науч. сообщ. Л. : Наука, 1979, с. 248—249.

Розен В. Б. Цитоpецепторы и чувствительность клетки к гормонам : Обзор литературы.— Мед. реф. журн., 1977, № 1, с. 1—12.

Савченко О. Н. Гормоны яичников и гонадотропные гормоны.— Л. : Медицина, 1967.— 270 с.

Савченко О. Н. Гонадотропины.— В кн.: Физиология эндокринной системы / Под ред. В. Г. Баранова. Л. : Наука, 1979, с. 76—85.

Савченко О. Н., Скородок Л. М., Степанов Г. С., Коган М. Е. Соотношение продукции гонадотропных и половых гормонов у мальчиков и девочек

в период полового созревания.— Вопр. охраны материнства и детства, 1976, 21, № 8, с. 21—27.

Скебельская Ю. Б., Кузнецова Л. В. Сравнительные данные радиоиммунологической и биологической активности лютеинизирующего гормона в гипофизе и сыворотке крови плодов человека.— Пробл. эндокринологии, 1978, 24, № 1, с. 47—53.

Фиялковски В. Биологический ритм плодовитости и регуляция рождаемости / Пер. с пол.— Варшава : Пол. мед. изд-во, 1976.— 222 с.

Флерко Б. Механизм половой дифференцировки гипоталамуса.— В кн.: Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы : Тез. докл. Всесоюз. съезда эндокринологов. М. : Медицина, 1972, с. 5—6.

Флерко Б. Значение нейронов, чувствительных к эстрогену, для контроля циклической секреции гонадотропинов.— В кн.: Материалы I Всесоюз. конф. по нейроэндокринологии. Л, 1974, с. 180—181.

Франшимон П., Гаспар У.; ван Каувенберг Ж. Р. Секреция гонадотропинов у женщин при бесплодии.— Акушерство и гинекология, 1975, № 3, с. 13—17.

Фролькис В. В. Гормональная регуляция электрических свойств мембраны клетки.— Пробл. эндокринологии, 1977, 23, № 6, с. 86—93.

Шутова М. Т., Черникова Е. Д. Патологическая физиология развивающегося организма.— Л. : Медицина, 1974.— 152 с.

Щедрина Р. Н., Стурчак С. В. Эстрадиолрецепторная система гипоталамо-гипофизарных структур.— Пробл. эндокринологии, 1978, 24, № 5, с. 111—117.

Эскин И. А. Основы физиологии эндокринных желез.— М. : Высш. школа, 1968.— 296 с.

Юдаев Н. А., Асрибекова М. К., Карпова С. К., Каганович Б. Е. Регулирование половыми гормонами содержания рецепторов прогестерона и эстрадиола в цитозоле эндометрия человека при нормальной и патологической беременности.— Пробл. эндокринологии, 1979, 25, № 3, с. 37—42.

Юсфина Э. З., Плехова Е. И., Яковлева А. Н. и др. Об участии холинергических механизмов в гипоталамическом контроле развития и функции половой системы.— Охрана здоровья детей и подростков, 1975, вып. 7, с. 15—24.

Advis J. P., Ramirez V. D. Plasma levels of LH and FSH in female rats with precocious puberty induced by hypothalamic lesions.— Biol. Reprod., 1977, 17, N 3, p. 313—320.

Alleva F. R., Alleva J. J., Umberger E. J. Effect of a single prepubertal injection of testosterone propionate on later reproductive functions of the female golden hamster.— Endocrinology, 1969, 85, N 2, p. 312—318.

Ansell G. B., Beeson M. F. A rapid and sensitive procedure for the combined assay of noradrenaline, dopamine and serotonine in a single brain sample.— Anal. Biochem., 1968, 23, N 2, p. 196—206.

Aono T., Miyake A., Kinugasa T. et al. Absence of positive feedback effect of oestrogen on LH release in patients with testicular feminization syndrome.— Acta endocrinol., 1978, 87, N 2, p. 259—267.

Arai Y. Induction of luteinization by intrapituitary injection of hypothalamic extract in persistent-estrous rats.— J. Fac. Sci. Univ. Tokyo, 1963, 10, p. 243—248.

Arai Y. Long-lasting effects of early postnatal treatment with estrogen on pituitary-gonadal system in male rats.— Endocrinol. jap., 1964a, 11, p. 153—158.

Arai Y. Persistent-estrous and diestrous conditions induced by early postnatal administration of estrogen in female rats.— Endocrinol. jap., 1964b, 11, p. 204—208.

Arai Y. Advancement of masculine differentiation of the brain by synthetic LH-releasing hormone (LH-RH) in the male rat.— Endocrinol. jap., 1974, 21, N 2, p. 121—123.

Arai Y., Gorski R. A. Protection against the neural organizing effect of exoge-

nous androgen in the neonatal female rat.— Endocrinology, 1968, 82, N 5, p. 1005—1009.

Arai Y., Matsumoto A., Nishizuka M. Synaptogenic action of estrogen on the hypothalamic arcuate nucleus (ARCN) of the developing brain and of the deafferented adult brain in female rats.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc.: Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 43—48.

Arai Y., Serisawa K. Effect of gonadotropins on neonatal testicular activity and sexual differentiation of the brain in the rat.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1973, 143, N 3, p. 656—660.

Arai Y., Serisawa K. Possible role of pituitary gonadotropin in the regulation of neonatal testicular activity and sexual differentiation of the brain in the rat.— In: Psychoneuroendocrinology / Eds N. Hatotani. Basel : Karger, 1974, p. 136—143.

Attardi B., Ohno S. Androgen and estrogen receptors in the developing mouse brain.— Endocrinology, 1976, 99, N 5, p. 1279—1290.

Attardi B., Ruoslahti E. Foetoneonatal oestradiol-binding protein in mouse brain cytosol is a foetoprotein.— Nature, 1976, 263, p. 685—687.

Azizi F., Vagenakis A. G., Bollinger J. et al. Persistent abnormalities in pituitary function following neonatal thyrotoxicosis in the rat.— Endocrinology, 1974, 94, N 6, p. 1681—1688.

Bakke J. L., Lawrence N., Wilber J. F. The late effects of neonatal hyperthyroidism upon the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat.— Endocrinology, 1974, 95, N 2, p. 406—411.

Ball P. Catecholoestrogens and gonadotropin secretion.— Acta endocrinol., 1979, 91, suppl. 225, p. 470.

Ball P., Haupt M., Knuppen R. Comparative studies on the metabolism of oestradiol in the brain, the pituitary and the liver of the rat.— Acta endocrinol., 1978, 87, p. 1—11.

Bao T. U., Döcke F. Different effects of amygdaloid lesions on compensatory ovarian hypertrophy in cyclic and prepubertal female rats.— Endokrinologie, 1977, 70, N 3, p. 340—343.

Barbarino A., De Marinis L., Lafuenti G. Oestrogen induction of luteinizing-hormone release in men.— Acta endocrinol., 1979, 91, suppl. 225, p. 355.

Barley J., Ginsburg M., Greenstein B. D. et al. A receptor mediating sexual differentiation.— Nature, 1974, 252, N 5480, p. 259—260.

Barraclough C. A. Production of anovulatory, sterile rats by single injections of testosterone propionate.— Endocrinology, 1961, 68, N 1, p. 62—67.

Barraclough C. A. Influence of age, prepubertal androgen treatment and hypothalamic stimulation on adenohypophysial LH content in female rats. Endocrinology, 1966, 78, p. 1053—1060.

Barraclough C. A.; Groski R. A. Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat.— Endocrinology, 1961, 68, N 1, p. 68—79.

Barraclough C. A., Gorski R. A. Studies on mating behaviour in the androgen-sterilized female rat in relation to the hypothalamic regulations of sexual behaviour.— J. Endocrinol., 1962, 25, p. 175—182.

Barraclough C. A., Leathem J. H. Infertility induced in mice by a single injection of testosterone propionate.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1954, 85, p. 673—674.

Barraclough C. A., Leathem J. H. Influence of age on the response of male mice to testosterone propionate.— Anat. Rec., 1959, 134, p. 239—255.

Barraclough C. A., Turgeon J. L. Further studies of the hypothalamo-hypophyseal-gonadal axis of the androgen-sterilized rats (1).— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds M. G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974, p. 339—356.

Regue R.-J., Gustafsson J.-A., Gustafsson S. A. Irreversible neonatal differentiation of corticosterone metabolism in rats in vivo.— Eur. J. Biochem., 1973, 40, N 2, p. 361—366.

Beraud G., Audrain M. Possible neonatal imprinting of luteinizing hormone feedback by testosterone in male rats.— J. Endocrinol., 1978, **79**, N 2, p. 241—242.

Bohnet H. G., Dahlen H. G., Schneider H. P. G. Hyperprolactinemic anovulatory syndrome.— Acta endocrinol., 1975, **78**, suppl. 193, p. 26.

Booth J. E. Effects of 19-hydroxylated androgens on sexual differentiation in the neonatal female rat.— J. Endocrinol., 1976, **70**, N 2, p. 319—320.

Booth J. E. Effects of the aromatization inhibitor androst-4-ene-3,6,17-trione on sexual differentiation induced by testosterone in the neonatally castrated rat.— J. Endocrinol., 1978, **79**, N 1, p. 69—76.

Booth J. E. Evidence for the involvement of dihydrotestosterone in sexual differentiation of the brain in neonatally castrated rats.— J. Endocrinol., 1979, **80**, N 2, p. 43—44.

Bradshaw M., Critchlow V. Pituitary concentration of luteinizing hormone in three types of «constant estrous» rats.— Endocrinology, 1966, **78**, N 5, p. 1007—1014.

Breuer H., Knuppen R., Ball P. Interactions between oestrogens and catecholamines: Biochemical and clinical aspects.— In: Endocrinology of sex / Eds G. Dörner. Leipzig : J. A. Barth, 1974, p. 185—194.

Breuer H., Köster G., Schneider H. T., Ladosky W. Interactions between estrogens and neurotransmitters: Effect of estrogens on the enzymatic methylation of noradrenaline in brain.— In: Brain Endocrinol. Interact. Proc. 3rd Int. Symp., Würzburg, 1977. Basel etc., 1978, p. 274—285.

Bridges R., Zarrow M. X., Denenberg V. H. The role of neonatal androgen in the expression of hormonally induced maternal responsiveness in the adult rat.— Hormones and Behav., 1973, **4**, N 4, p. 315—322.

Broberg A., Nybell G., Owman Ch. et al. Consequence of neonatal androgenization and castration for future levels of norepinephrine transmitter in uterus and vas deferens of the rat.— Neuroendocrinology, 1974, **15**, N 5, p. 308—312.

Brown P. S. Pituitary follicle-stimulating hormone in immature guinea-pigs and hamsters and in female rats after neonatal treatment with testosterone. — J. Reprod. and Fert., 1971, **27**, N 2, p. 187—192.

Brown-Grant K. «Critical periods» during the postnatal development of the rat.— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds M. G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974, p. 357—375.

Brown-Grant K. Re-examination of the lordosis response in female rats given high doses of testosterone propionate or estradiol benzoate in the neonatal period.— Hormones and Behav., 1975, **6**, N 1, p. 351—378.

Brown-Grant K., Fink G., Greig F., Murray M. A. F. Altered sexual development in male rats after oestrogen administration during the neonatal period.— J. Reprod. and Fert., 1975, **44**, N 1, p. 25—42.

Brown-Grant K., Quinn D. L., Zarrow M. X. Superovulation in the androgen-treated immature rat.— Endocrinology, 1964, **74**, p. 811—813.

Brown-Grant K., Raisman G. Abnormalities in reproductive function associated with the destruction of the suprachiasmatic nuclei in female rats.— Proc. Roy. Soc. London B, 1977, **198**, N 1132, p. 279—296.

Brownstein M. J., Arimura A., Schally A. I. et al. The effects of surgical isolation of the hypothalamus on its luteinizing hormone-releasing hormone content.— Endocrinology, 1976, **98**, N 3, p. 662—665.

Bugnon C., Clavequin M. C., Cornu M. Recherches histophysiologiques sur les modifications de la fonction gonadotrope chez les rats mâles oestrogénisés en période néonatale.— Bull. Assoc. Anat., 1973, **57**, N 156, p. 51—62.

Bukovský A., Presl J., Krabec Z. Pozdni anovulačni syndrom po protrahovaném podáváni progesteronu v časném postnatálnim obdobi krysy a jeho vztah k follikulárni atrézii.— Čz. gynekol., 1976, **41**, N 4, p. 281—285.

Burin P., Thevenot-Duluc A. J., Mayer G. Exploration des potentialités de l'hypophyse et des effecteurs des hormones génitales chez les rattes en oestrus permanent provoqué par une injection postnatale de testostérone.— C. r. Soc. Biol., 1963, **157**, p. 1258—1260.

Butcher R. L., Collins W. E., Fugo N. W. Plasma concentration of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol-17β throughout the 4-day estrous cycle of the rat.— Endocrinology, 1974, 94, N 6, p. 1704—1709.

Carraro A., Corbin A., Fraschini F., Martini L. The effect of prepubertal treatment with reserpine on puberty, pituitary luteinizing hormone and the oestrous cycle of the rat.— J. Endocrinol., 1965, 32, N 3, p. 387—393.

Chappel S. C., Barraclough Ch. A. Plasma concentration changes in LH and FSH following electrochemical stimulation of the medial preoptic area or dorsal anterior hypothalamic area of estrogen or androgen-sterilized rats.— Biol. Reprod., 1976, 15, N 5, p. 662—669.

Chazov E. I., Degtiar W. G., Pavlinov S. A. et al. Age and sex dependent biotransformation of androgens in pituitary, hypothalamus and pineal gland of rats.— In: Evolutionary aspects of neuroendocrinology / Eds A. L. Polenov, M. A. Belenky. Leningrad, 1976, p. 35.

Cheng H. C., Johnson D. C. Serum estrogens and gonadotropins in developing androgenized and normal female rats.— Neuroendocrinology, 1973/1974, 13, N 6, p. 357—365.

Chiappa Sh. A., Fink G. Releasing factor and hormonal changes in the hypothalamic-pituitary-gonadotrophin and adrenocorticotrophin systems before and after birth and puberty in male, female and androgenized female rats.— J. Endocrinol., 1977, 72, N 2, p. 211—224.

Chouraqui J., Zeis A., Weniger J.-P. Corrélations hypophyso-testiculaires chez l'embryon de rat.— C. r. Acad. sci. D, 1977, 285, N 16, p. 1475—1478.

Christensen L. W., Clemens L. G. Intrahypothalamic implants of testosterone or estradiol and resumption of masculine sexual behavior in long-term castrated male rats.— Endocrinology, 1974, 95, N 4, p. 984—990.

Christensen L. W., Gorski R. A. Sites of neonatal gonadal steroid action in hypothalamic sexual differentiation.— In: V Int. Congr. Endocrinol. Hamburg, 1976, abstr. N 217, p. 88—89.

Chung L. W. K. Characteristics of neonatal androgen-induced imprinting of rat hepatic microsomal monooxygenases.— Biochem. Pharmacol., 1977, 26, p. 1979—1984.

Clarke I. J., Scaramuzzi R. J., Short R. V. Sexual differentiation of the brain: Endocrine and behavioural responses of androgenized ewes to oestrogen.— J. Endocrinol., 1976, 71, N 1, p. 175—176.

Clarke I. J., Scaramuzzi R. J., Short R. V. Ovulation in prenatally androgenized ewes.— J. Endocrinol., 1977 73, N 2, p. 385—389.

Clayton R. B., Kooura J., Kraemer H. C. Sexual differentiation of the brain: Effects of testosterone on brain RNA metabolism in newborn female rats.— Nature, 1970, 226, p. 810—812.

Clemens L. G., Gladue B. A. Feminine sexual behavior in rats enhanced by prenatal inhibition of androgen aromatization. Hormones and Behavior, 1978, 11, p. 190—201.

Clemens L. G., Gladue B. A., Coniglio L. P. Prenatal endogenous androgenic influences on masculine sexual behavior and genital morphology in male and female rats.— Develop. Psychobiol., 1979, 12, N 1, p. 49—60.

Clemens L. G., Hiroi M., Gorski R. A. Induction and facilitation of female mating behavior in rats treated neonatally with low doses of testosterone propionate.— Endocrinology, 1969, 34, p. 1430—1438.

Clemens L. G., Popham T. V., Ruppert P. H. Neonatal treatment of hamsters with barbiturate alters adult sexual behavior.— Develop. Psychobiol., 1979, 12, p. 49—60.

Coniglio L. P., Clemens L. G. Period of maximal susceptibility to behavioral modification by testosterone in the golden hamster.— Hormones and Behav., 1976, 7, N 3, p. 267—282.

Coniglio L. P., Paup D. C., Clemens L. G.— Physiol. and Behav., 1973, 10, p. 1087.— Приводится по: *Вундер П. А.* Половые отличия в функционировании головного мозга и связанные с ними эффекты.— Успехи соврем. биологии, 1978, 86, вып. 1(4), с. 129—142.

Conney A. H., Schneidman K., Jacobson M., Kuntzman R. Drug-induced changes in steroid metabolism.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965, **123**, p. 98—109.

Cooper R. L., Brandt S., Linnoila M. Reinstatement of ovarian cycles in aged female rat by placement of L-dopa in medial preoptic area.— In: Pharmacological intervention in the aging process / Eds J. Roberts et al. New York : Plenum Press, 1978, p. 243—244. (Adv. Exp. Med. and Biol.; vol. 97).

Cortes V., McCracken J., Lloyd C. W., Weisz J. Progestin production by the ovary of the testosterone sterilized rat treated with an ovulatory dose of LH, and the normal, proestrous rat.— Endocrinology, 1971, 89, N 3, p. 878—885.

Crowley W. R., O'Donohue T. L., Jacobowitz D. M. Sex differences in catecholamine content in discrete brain nuclei of the rat: Effects of neonatal castration or testosterone treatment.— Acta endocrinol., 1978, 89, N 1, p. 20—28.

Danguy A., Pasteels J. L., Ectors F. Sensitivity of anterior hypothalamic areas to gonadal steroid implantation inandrogenized female rats.— J. Endocrinol., 1977, **74**, N 2, p. 315—322.

Dantchakoff V. Role des hormones dans les manifestations des instincts sexuels.— C. r. Acad. Sci. Paris, 1938, **206**, p. 945—947.

Davidson J. M. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty, evidence from animal experimentation.— In: The control of the onset of puberty / Eds M. M. Grumbach et al. New York : Wiley, 1974a, p. 79—114.

Davidson J. M. Gonadotropin feedback and sexual behavior functions differentiated by perinatal androgen.— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974b, p. 377—394.

Davies I. J., Naftolin F., Ryan K. J. et al. The affinity of catechol estrogens for estrogen receptors in the pituitary and anterior hypothalamus of the rat.— Endocrinology, 1975a, **97**, N 3, p. 554—557.

Davies I. J., Siu G., Naftolin F., Ryan K. G. Cytoplasmic binding of steroids in brain tissues and pituitary.— Adv. Biosci., 1975b, **15**, p. 89—100.

Debold J. F., Whalen R. E. Differential sensitivity of mounting and lordosis control system to early androgen treatment in male and female hamsters.— Hormones and Behav., 1975, **6**, N 2, p. 197—209.

Denef C. Differentiation of steroid metabolism in the rat and mechanisms of neonatal androgen action.— Enzyme, 1973, **15**, N 1/6, p. 254—271.

Denef C. Effect of hypophysectomy and pituitary implants at puberty on the sexual differentiation of testosterone metabolism in rat liver.— Endocrinology, 1974, **94**, N 6, p. 1577—1582.

Denef C., Magnus C., McEven B. S. Sex differences and hormonal control of testosterone metabolism in rat pituitary and brain.— J. Endocrinol., 1973, **59**, N 3, p. 605—621.

Denef C., Moor P. de. Sexual differentiation of steroid metabolizing enzymes in the rat liver. Further studies on predetermination by testosterone at birth.— Endocrinology, 1972, **91**, N 2, p. 374—384.

Dhar J., Setty B. S. Epididymal response to exogenous testosterone in rats sterilized neonatally by estrogen.— Endokrinologie, 1976, **68**, N 1, p. 14—21.

Diamond M., Llacuna A., Wong C. L. Sex behavior after neonatal progesterone, testosterone, estrogen or antiandrogens.— Hormones and Behav., 1973, **4**, N 1/2, p. 73—88.

Dixid V. P., Niemi M. Uptake of exogenous ^{3}H-1,2-testosterone in the hypothalamus, endocrine glands and sex-accessory organs in neonatally castrated and androgenized male rats.— Endocrinol. experim., 1974a, **8**, N 1, p. 39—43.

Dixit V. P., Niemi M. The effects of testosterone administered neonatally on the incorporation of ^{3}H-leucine into protein and ^{3}H-thymidine into DNA in the ventral prostate of rat.— Endokrinologie, 1974b, **63**, N 2, p. 181—185.

Döcke F., Busch W. Evidence for anterior hypothalamic control of cyclic gona-

dotrophin secretion in female pigs.— Endokrinologie, 1974, 63, N 3, p. 415—421.

Döcke F., Dörner G. Zur neurohormonalen Regulation der Ovulation.— Zbl. Gynäk., 1966, 88, S. 273—282.

Döcke F., Dörner G. Anovulation in adult female rats after neonatal intracerebral implantation of oestrogen.— Endokrinologie, 1975, 65, N 3, p. 375—377.

Döcke F., Rohde W., Smollich A., Dörner G. Hormones and brain maturation in the control of female puberty.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 327—340.

Döhler K-D., Hancke J. L. Thoughts on the mechanism of sexual brain differentiation.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 153—158.

Döhler K.-D., Mähler A. von zur, Döhler U. Pituitary luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and prolactin from birth to puberty in female and male rats.— Acta endocrinol., 1977, 85, N 4, p. 718—728.

Dörner G. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer hormonalen Pathogenese der Homosexualität.— Acta biol. et med. ger., 1967, 19, p. 569—584.

Dörner G. Sexualhormonabhängige Gehirndifferenzierung und Sexualität.— Jena : Fisher, 1972.— 288 S.

Dörner G. Sex hormone dependent brain differentiation and sexual function. In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 30—37.

Dörner G. Problems and terminology of functional teratology.— Acta biol. et med. ger., 1975, 34, p. 1093—1095.

Dörner G. Hormones and brain differentiation.— Amsterdam : Elsevier Sci. publ. co, 1976.— 272 p.

Dörner G. Hormones, brain differentiation and fundamental processes of life. — J. Steroid Biochem., 1977, 8, N 5, p. 531—536.

Dörner G. Hormones, brain development and fundamental processes of life.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland Biomed. press, 1978, p. 13—25.

Dörner G., Döcke F. Geschlechtsspezifische Reaktion des Hypothalamus-hypophysenvorderlappensystems der Ratte nach einmaliger Östrogenapplikation.— Zbl. Gynäk., 1964, 86, S. 1321—1326.

Dörner G., Döcke F., Hinz G. Paradoxial effects of estrogen on brain differentiation.— Neuroendocrinology, 1971a, 7, p. 146—155.

Dörner G., Fatschel J. Wirkungen neonatal Verabreichter Androgene und Antiandrogene auf Sexualverhalten und Fertilität von Rattenweibchen.— Endokrinologie, 1970, 56, S. 29—48.

Dörner G., Götz F., Rohde W. On the evocability of a positive oestrogen feedback action on LH secretion in female and male rats.— Endokrinologie, 1975a, 66, N 3, p. 369—372.

Dörner G., Hecht K., Hinz G. Teratopsychogenetic effects apparently produced by nonphysiological neurotransmitter concentrations during brain differentiation.— Endokrinologie, 1976, 68, N 1, p. 1—5.

Dörner G., Hinz G. Männlicher Hypogonadismus mit sekundärer Hyposexualität nach hochdosierten gaben von Östrogenen während der hypothalamischen Differenzierungsphase.— Endokrinologie, 1971, 58, N 2, S. 227—233.

Dörner G., Hinz G. Androgen dependent brain differentiation and life span.— Endokrinologie, 1975, 65, N 3, p. 378—380.

Dörner G., Hinz G. Apparent effects of neurotransmitters on sexual differentiation of the brain without mediation of sex hormones.—Endokrinologie, 1978, 71, p. 104—108.

Dörner G., Hinz G., Döcke F., Täyes R. Effects of psychotrophic drugs on brain differentiation in female rats.— Endokrinologie, 1977a, 70, N 2, p. 113—124.

Dörner G., Mohnike A. Comparative studies on the insulin-dependent hypothalamus differentiation.— In: Seventh conf. Eur. comp. endocrinologists: Abstr. Budapest, 1973, p. 62.

Dörner G., Phuong N. T., Hinz G. Einfluß von Chlormadinonazetat auf die hypothalamusdifferenzierung Männlicher Ratten.— Acta biol. et med. ger., 1971b, **26**, S. 105—114.

Dörner G., Rohde W., Schnorr D. Evocability of a slight positive oestrogen feedback action on LH secretion in castrated and oestrogen-primed men.— Endokrinologie, 1975b, **66**, N 3, p. 373—376.

Dörner G., Staudt J. Structural changes in the preoptic anterior hypothalamic area of the male rat, following neonatal castration and androgen substitution.— Neuroendocrinology, 1968, **3**, p. 136—140.

Dörner G., Staudt J. Structural changes in the hypothalamic ventromedial nucleus of the male rat, following neonatal castration and androgen treatment.— Neuroendocrinology, 1969, **4**, p. 278—281.

Dörner G., Staudt J., Wenzel J. et al. Further evidence of teratogenic effects apparently produced by neurotransmitters during brain differentiation.— Endokrinologie, 1977b, **70**, N 3, p. 326—330.

Doughty C., Booth J. E., McDonald P. G., Parrott R. F. Effects of oestradiol-17β, oestradiol benzoate and the synthetic oestrogen RU 2858 on sexual differentiation in the neonatal female rat.— J. Endocrinol., 1975a, **67**, N 3, p. 419—424.

Doughty C., Booth J. E., McDonald P. G., Parrott R. F. Inhibition of the antioestrogen MER-25, of defeminization induced by the synthetic oestrogen RU 2858.— J. Endocrinol., 1975b, **67**, N 3, p. 459—460.

Dubuc P. U. Body weight regulation in female rats following neonatal testosterone.— Acta endocrinol., 1976, **81**, N 1, p. 215—224.

Ducharme J. R., Catin-Savoie S., Tache Y. et al. Sequential hormonal changes and activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.— J. Steroid Biochem., 1979, **11**, p. 563—569.

Eckstein B. Studies on the mechanism of the onset of puberty in the female rat.— J. Steroid Biochem., 1975, **6**, N 6, p. 873—878.

Eckstein B., Ravid R. On the mechanism of the onset of puberty: Identification and pattern of 5α-androstane-3β,17β-diol and its 3α-epimer in periferal blood of immature female rats.— Endocrinology, 1974, **94**, N 1, p. 224—229.

Edwards D. A. Mice: fighting by neonatally androgenized females.— Science, 1968, **161**, p. 1027.

Elsaesser F., Parvizi N., Ellendorff F. Effect of prenatal testosterone on the stimulatory estrogen feedback on LH release in the pig.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc.: Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 61—67.

Elsaesser F., Parvizi N., Ellendorff F. Effect of prenatal testosterone treatment on the stimulatory estrogen feedback and ovarian activity in the pig.— Acta endocrinol., 1979, **91**, suppl. 225, p. 153.

Ericsson R. J., Baker V. F. Sexual receptivity and fertility of female rats that are in androgen induced persistent vaginal estrus.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, **122**, p. 88—92.

Erpino M. J. Androgen-induced agression in neonatally androgenized female mice: Inhibition by progesterone.— Hormones and Behav., 1975, **6**, N 2, p. 149—157.

Everett J. W. The preoptic region of the brain and its relation to ovulation.— In: Control of ovulation / Ed. C. A. Villee. New York : Pergamon press, 1961, p. 101—112.

Everett J. W. Central neural control of reproductive functions of the adenohypophysis.— Physiol. Rev., 1964, **44**, p. 373—431.

Fajer A. B., Barraclough C. A. Progestin secretion in pseudopregnant, pregnant and androgen-sterilized rats.— In: Proc. 2nd Int. congr. hormon. steroids. Milan : Excerpta Med., 1966, p. 364—365.

Falvo R. E., Kaltenbach C. C., Pancoe W. L. Determination of testosterone

concentration in the plasma of normal and androgen-sterilized female rats, using a competitive protein binding technique.— Neuroendocrinology, 1972, **10**, N 4, p. 229—234.

Faust J., Bewerunge A., Habedank M., Kopecky P. Antenatal diagnosis of fetal sex by detection of Y-chromatin containing cells in maternal blood.— Geburtsh. Frauenheilk., 1976, **36**, p. 1091—1098.

Feder H. H., Whalen R. E. Feminine behavior in neonatally castrated and estrogen-treated male rats.— Science, 1965, **147**, p. 306—307.

Fels E. Keimdrüsenfunktion der ratte nach pränataler injektion von oestradiol benzoat.— Endokrinologie, 1973, **62**, N 1, S. 10—16.

Fels E., Bosch L. R., Libertun C. Die Reaktion des androgenisierten Rattenovars auf die Verabfolgung von Gonadotrophinen.— Endokrinologie, 1972, **59**, N 2, S. 197—202.

Ferin M., Rosenblatt H., Carmel P. W. et al. Estrogen-induced gonadotropin surges in female rhesus monkeys after pituitary stalk section.— Endocrinology, 1979, **104**, N 1, p. 50—52.

Fink G., Henderson S. R. Steroids and pituitary responsiveness in female and male rats.— J. Endocrinol., 1977, **73**, N 1, p. 157—164.

Fink G., Sarkar D. K. Mechanism of first surge of luteinizing hormone and vaginal opening in the normal rat, and effect of neonatal androgen.— J. Physiol. (Gr. Brit.), 1978, **282**, P34—P35.

Fishman J. Catechol estrogens. Current review.— Neuroendocrinology, 1976, **22**, N 4, p. 363—374.

Flerko B. Einflus experimenteller Hypothalamusläsion auf die durch Follikelhormon indirekt hervorgerufene Hemmung der Luteinization.— Endokrinologie, 1957, **34**, S. 202—208.

Flerko B. The role of oestrogen-sensitive neurons in the control of gonadotrophin secretion.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 285—290.

Flerko B. Oestrogen-sensitive neurons and their role in the control of ovulation.— In: Neuroendocrine regulation of fertility: Int. Symp. Simla, 1974 / Ed. T. C. A. Kumar. Basel : Karger, 1976, p. 114—123.

Flerko B., Illei-Donhoffer A., Mess B. Oestradiol-binding capacity in neural and nonneural target tissues of neonatally androgenized female rats.— Acta biol. Acad. sci. hung., 1971, **22**, N 2, p. 125—130.

Flerko B., Mess B. Reduced oestradiol-binding capacity of androgen-sterilized rats.— Acta physiol. Acad. sci. hung., 1968, **33**, p. 111—113.

Flerko B., Mess B., Illei-Donhoffer A. On the mechanism of androgen-sterilization.— Neuroendocrinology, 1969, **4**, p. 164—169.

Forchielli E., Dorfman R. I. Separation of 5-ene-5α- and 4-ene-5β-hydrogenases from rat liver homogenates.— J. Biol. Chem., 1956, **223**, p. 443—448.

Forest M., Cathiard A., Bourgeois J., Genoud J. Plasma androgens in normal and premature infants.— Evidence for maturation of the gonadostat's regulation.— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds M. G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974, p. 315—335.

Fraschini F., Motta M., Martini L. Methods for the evaluation of hypothalamic hypophysiotropic principles.— In: Methods in drug evaluation / Esd P. Mantegazza, F. Piccinini. Amsterdam : North-Holland publ., 1966, p. 424—457.

Friedrich F., Bretenecker G., Salzer H. et al. The progesterone content of the fluid and the activity of the steroid-3β-ol-dehydrogenase within the wall of the ovarian follicles.— Acta endocrinol., 1974, **76**, N 2, p. 343—352.

Fujii T. Reappearance of cyclicity of vaginal smears in androgen-sterilized rats following thyroidectomy.— Endocrinol. jap., 1973, **20**, N 4, p. 425—427.

Fujii T. Effects of L-dofa and haloperidol on reappearance of cyclicity in androgen-sterilized rats.— J. Steroid Biochem., 1974, **5**, N 4, p. 396.

Fuxe K., Hökfelt I., Agnati L. et al. Role of monoamines in the control of gonadotropin secretion.— In: Neuroendocrine regulation of fertility : Int. Symp / Ed. I. C. A. Kumar Simla, 1974. Basel : Karger, 1976, p. 124—140.

Fuxe K., Hökfelt I., Nilsson O. Effect of constant light and androgen-sterilization on the amine turnover of the tubero-infundibular dopamine neurons, blockade of cyclic activity and induction of a persistent high dopamine turnover in he median eminence.— Acta endocrinol., 1972, 69, p. 625—639.

Fuxe K., Pérez de la Mora M., Agnati L. et al. Possible involvement of central aminergic, histaminergic, cholinergic and gabaergic mechanisms in the central control of gonadotrophin secretion. A pharmacological analysis.— Acta endocrinol., 1977, 85, suppl. 211, p. 15.

Gandelman R., Saal F. Exposure to early androgen attenuates androgen-induced pup-killing in male and female mice.— Behav. Biol., 1977, **20**, N 2, p. 252—260.

Gaziri L. C. J., Ladosky W. Monoamine oxidase variation during sexual differentiation.— Neuroendocrinology, 1973, **12**, N 4-5, p. 249—256.

Gerall A. A., McMurray M., Farrell A. Suppression of the development of female hamster behavior by implants of testosterone and non-aromatizable androgens administered neonatally.— J. Endocrinol., 1975, **67**, p. 439—445.

Ghraf R., Lax E. R., Schriefers H. Sex- and age-dependent hydroxylations of testosterone in the liver of normally developed rats and in animals with disturbed sexual development.— Acta endocrinol., 1972, **71**, N 4, p. 781—791.

Gilroy A. F., Ward I. L. Effects of perinatal androstenedione on sexual behavior differentiation in male rats.— Behav. Biol., 1978, **23**, N 2, p. 243—248.

Ginsburg M., Greenstein B. D., McLusky N. J. et al. Oestradiol binding in amygdala and neocortex.— In: Seventh conf. Eur. comp. endocrinologists: Abstr. Budapest, 1973, p. 64.

Giulian D., Pohorecky L. A., McEwen B. S. Effects of gonadal steroids upon brain 5-hydroxytryptamine levels in the neonatal rat.— Endocrinology, 1973, **93**, N 6, p. 1329—1335.

Glaude B. A., Clemens L. G. Androgenic influences on feminine sexual behavior in male and female rats: Defeminization blocked by prenatal antiandrogen treatment.— Endocrinology, 1978, **103**, p. 1702—1709.

Goldfoot D. A., Resko J. A., Goy R. W. Induction of target organ insensitivity to testosterone in the male guinea-pig with cyproterone.— J. Endocrinol., 1971, **50**, p. 423.

Goldfoot D. A., Werff sen Bosch J. J. van der. Mounting behavior of female guinea pigs after prenatal and adult administration of the propionates of testosterone, dihydrotestosterone and androstanediol.— Hormones and Behav., 1975, **6**, N 2, p. 139—148.

Goldman A. S., Gustafsson J.-A., Gustafsson S. A. Female pattern of metabolism of [4-^{14}C] corticosterone in male pseudohermaphroditic rats.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1973, **142**, N 2, p. 691—696.

Goldman B. D., Quadagno D. M., Shryne J., Gorski R. A. Modification of phallus development and sexual behavior in rats treated with gonadotropin antiserum neonatally.— Endocrinology, 1972, **90**, p. 1025—1031.

Golub M., Kornetsky C. Modification of the behavioral response to drugs in rats exposed prenatally to chlorpromazine.— Psychopharmacologia, 1975, **43**, N 3, p. 289—292.

Goodman R. L. The site of the positive feedback action of estradiol in the rat.— Endocrinology, 1978, **102**, N 1, p. 151—159.

Goomer N., Faxena R. N., Sheth A. R. Correlation of hypothalamic LH-RH, pituitary LH and plasma LH in developing rats.— Endokrinologie, 1977, **70**, N 2, p. 131—141.

Gorski R. A. Modification of ovulatory mechanisms by postnatal administration of estrogen to the rat.— Amer. J. Physiol., 1963, **205**, p. 842—844.

Gorski R. A. Localization of the neural control of luteinization in the feminine male rat (Fale).— Anat. Rec., 1967, **157**, p. 63.

Gorski R. A. Influence of age on the response to paranatal administration of a low dose of androgen.— Endocrinology, 1968, **82**, p. 1001—1004.

Gorski R. A. Mechanisms of androgen induced masculine differentiation of the rat brain.— In: Hormones and brain function. Budapest, 1971 (1973), p. 27—45.

Gorski R. A., Barraclough C. A. Studies on hypothalamic regulation of FSH secretion in the androgen-sterilized female rat.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1962, **110**, p. 298—300.

Gorski R. A., Barraclough Ch. A. Effects of low dosages of androgen on the differentiation of hypothalamic regulatory control of ovulation in the rat.— Endocrinology, 1963, **73**, N 2, p. 210—216.

Gorski R. A., Harlan R. E., Christensen L. W. Perinatal hormonal exposure and development of neuroendocrine regulatory processes.— J. Toxicol. and Environ. Health, 1973, **3**, N 1/2, p. 97—121.

Gorsky R. A., Shryne J. Intracerebral antibiotics and androgenization of the neonatal female rat.— Neuroendocrinology, 1972, **10**, p. 109—120.

Gottlieb H., Gerall A. A., Thiel A. Receptivity in female hamsters following neonatal testosterone, testosterone propionate and MER-25.— Physiol. and Behav., 1974, **12**, N 1, p. 61—68.

Götz F., Hinz G., Rohde W. et al. Hormonal steroids, neurotransmitters and sexual differentiation of the brain.— J. Steroid Biochem., 1979, **11**, p. 557—561.

Götz F., Vedder I., Dörner G. Hypersexuality in neonatally androgenized male rats.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 75—78.

Götz F., Vedder I., Dörner G. Influence of neonatal gonadotrophin administration on sexual functions of adult rats.— Endokrinologie, 1975, **65**, N 1, p. 2—6.

Goy R. W., Bridson W. E., Young W. C. Period of maximal susceptibility of the prenatal female guinea-pig to masculinizing actions of testosterone propionate.— J. Comp. and Physiol. Psychol., 1964, **57**, p. 166—174.

Goy R. W., Resko J. A. Gonadal hormones and behavior of normal and pseudohermaphroditic nonhuman female primates.— Recent Progr. Hormone Res., 1972, **28**, p. 707—733.

Grady K. L., Phoenix C. H., Young W. C. Role of the developing rat testis in differentiation of the neural tissues mediating mating behavior.— J. Comp. and Physiol. Psychol., 1965, **59**, p. 176—182.

Grandison L., Hodson C., Chen H. T. et al. Inhibition by prolactin of post-castration rise in LH.— Neuroendocrinology, 1977, **23**, N 5, p. 312—322.

Gray C. D., Davis H. N., Dewsburg D. A. Masculine sexual behavior in male and female rats following perinatal manipulation of androgen : Effects of genital anesthetization and sexual experience.— Hormones and Behav., 1976, **7**, N 3, p. 317—329.

Green R., Luttge W. G., Whalen R. E. Uptake and retention of tritiated estradiol in brain and peripheral tissues of male, female and neonatally androgenized female rats.— Endocrinology, 1969, **85**, N 2, p. 373—378.

Greene R. R., Ivy A. C. The experimental production of intersexuality in the female rat with testosterone.— Science, 1937, **86**, p. 200—201.

Greenstein B. D. The role of hormone receptors in development and puberty.— J. Reprod. and Fert., 1978, **52**, N 2, p. 419—426.

Greep R. O. Functional pituitary grafts in rats.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1936, **34**, p. 754—755.

Greep R. O. Physiology of the anterior hypophysis in relation to reproduction.— In: Sex and internal secretions / Ed. W. C. Young. Baltimore : Williams and Wilkins, 1961, vol. 1, p. 240—301.

Griffiths E. C., Hooper K. C. The effect of neonatal androgen on the activity of certain enzymes in the rat hypothalamus.— Acta endocrinol., 1972, **70**, N 4, p. 767—774.

Griffiths E. C., Hooper K. C. Peptidase activity in the hypothalami of rats treated neonatally with oestrogen.— Acta endocrinol., 1973a, **72**, N 1, p. 9—17.

Griffiths E. C., Hooper K. C. Changes in hypothalamic peptidase activity

during the oestrous cycle in the adult female rat.— Acta endocrinol., 1973b, **74**, N 1, p. 41—48.

Griffiths E. C., Hooper K. C., Jeffcoate S. L., Holland D. T. Effect of neonatal androgen in the activity of peptidases in the rat brain inactivating luteinizing hormone-releasing hormone.— Hormone Res., 1976, **7**, N 4/5, p. 218—226.

Grumbach M. M., Roth J. C., Kaplan S. L. et al. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: Evidence and concepts derived from clinical research.— In: The control of the onset of puberty / Eds Grumbach M. M. et al. New York : J. Wiley, 1974, p. 115—166.

Guerillot C., Vendrely E., Lage C. da. Etude chronologique de l'action des androgénes administrés pendant la période néonatale chez le hamster doré femelle.— J. Physiol. (France), 1976, **72**, N 6, p. 20B—21B.

Gupta D. Gonadal steroids and gonadotropin feedback regulation of mammalian sexual maturation.— In Recent progress in reproductive endocrinology / Eds P. G. Grosignani, V. H. T. James. London, New York : Acad. Press, 1974, p. 543—564.

Gupta D. Effects of sex hormones antisera on sexual defferentiation of the brain. — In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc.: Elsevier : North-Holland Biomedical press, 1978, p. 87—98.

Gustafsson J.-A., Eneroth P., Hökfels T., Mode A., Norstedt G., Skett P. Central control of hepatic steroid metabolism and «lactogenic» receptor.— J. Steroid Biochem., 1980, **12**, p. 1—15.

Gustafsson J.-A., Eneroth P., Pousette A. et al. Programming and differentiation of rat liver enzymes.— J. Steroid Biochem., 1977, **8**, N 6, p. 429—443.

Gustafsson J.-A., Gustafsson S. A. Delayed expression of neonatal sexual differentiation of corticosteroid patterns in the rat bile.— Eur. J. Biochem., 1974, **44**, N 1, p. 225—233.

Gustafsson J.-A., Gustafsson S. A., Ingelman-Sundberg M., Stenberg A. Neonatal differentiation of hepatic steroid metabolism in the rat.— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds M. G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974, p. 233—244.

Gustafsson J.-A., Magnus L. S., Stenberg A. Neonatal androgenic programming of hepatic steroid metabolism in rats.— J. Steroid Biochem., 1975, **6**, N 5, p. 643—649.

Gustafsson J.-A., Mode A., Skett P., Hökfelt F. Central control of a cytochrome P-450-dependent steroid hydroxylase in rat liver.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 129—138.

Gustafsson J.-A., Ingelman-Sundberg M., Stenberg A., Hökfelt T. Feminization of hepatic steroid metabolism in male rats following electrothermic lesion of the hypothalamus.— Endocrinology, 1976a, **98**, N 4, p. 922—926.

Gustafsson J.-A., Pousette A. ,Svensson E. Sex-specific occurence of androgen receptors in rat brain.— J. Biol. Chem., 1976b, **251**, N 13, p. 4047—4054.

Gustafsson J.-A., Stenberg A. Neonatal programming of androgen responsiveness of liver of adult rats.— J. Biol. Chem., 1974, **249**, p. 719—723.

Gustafsson J.-A., Stenberg A. Partial masculinization of rat liver enzyme activities following treatment with FSH.— Endocrinology, 1975a, **96**, p. 501—504.

Gustafsson J.-A., Stenberg A. Influence of prolactin on the metabolism of steroid hormones in rat liver and adrenals.— Acta endocrinol., 1975b, **78**, p. 545—553.

Gustafsson J.-A., Stenberg A. Specificity of neonatal, androgen induced imprinting of hepatic steroid metabolism in rats.— Science, 1976a, **191**, N 4223, p. 203—204.

Gustafsson J.-A., Stenberg A. On the obligatory role of the pituitary in the sexual differentiation of hepatic metabolism in the rat.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976b, **73**, p. 1462—1465.

Haar M. B. ter, McKinnon P. C. B., Bulmer M. G. Sexual differentiation in the phase of the circadian rhythm of [^{35}S] methionine incorporation into

cerebral proteins, and of serum gonadotrophin levels.— J. Endocrinol., 1974, **62**, N 2, p. 257—265.

Hahn D. W., McGuire J. L. The androgen-sterilized rat: Induction of ovulation and implantation by luteinizing hormone-releasing hormone.— Endocrinology, 1978, **102**, N 6, p. 1741—1747.

Halász B. The tropic dependence of the anterior pituitary on the diencephalon; the hypophysiotrophic area of the hypothalamus.— In: Hypothalamic control of the anterior pituitary / J. Szentágothai, B. Flerkó, B. Mess, B. Halász : 3rd ed. Budapest : Akad. Kiadó, 1968, p. 110—155.

Halász B. Location of the neural structures controlling ovulation in the rat.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : J. A. Barth, 1974, p. 291—296.

Halász B., Gorski R. Gonadotrophic hormone secretion in female rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus.— Endocrinology, 1967, **80**, p. 608—622.

Hardin C. M. Sex differences and the effects of testosterone injections on biogenic amine levels of neonatal rat brain.— Brain Res., 1973, **62**, N 1, p. 286—290.

Harlan R. E., Gorski R. A. Correlation between ovarian sensitivity, vaginal cyclicity and luteinizing hormone and prolactin secretion in lightly androgenized rats.— Endocrinology, 1977, **101**, N 3, p. 750—759.

Harris G. W. Castration of the new-born male rat and lack of differentiation of the brain.— J. Physiol. (Gr. Brit.), 1963, **169**, p. 117—118.

Harris G. W. Sex hormones, brain development and brain function.— Endocrinology, 1964, **75**, p. 627—648.

Harris G. W., Jacobsohn D. Functional grafts of the anterior pituitary gland.— Proc. Roy. Soc. London B, 1952, **139**, p. 263—268.

Harris G. W., Levine S. Sexual differentiation of the brain and its experimental control.— J. Physiol., 1962, **163**, p. 42P—43P.

Harris G. W., Levine S. Sexual differentiation of the brain and its experimental control.— J. Physiol. (Gr. Brit.), 1965, **181**, p. 379.

Hart B. L. Neonatal dihydrotestosterone and estrogen stimulation : Effects on sexual behavior of male rats.— Hormones and Behav., 1977, **8**, p. 193—200.

Hassani M., Plas-Roser S., Rous J., Aron C. Action of testosterone propionate on the gonadotrophic function of the pituitary gland in the cyclic female rat.— Acta endocrinol., 1978, **89**, p. 551—556.

Hayashi S. Intrahypothalamic implants of testosterone or dihydrotestosterone in neonatal female rats with reference to induction of sterility.— Endocrinol. jap., 1977, **24**, N 6, p. 595—599.

Hayashi S. Influence of intrahypothalamic implants of antioestrogen or aromatase inhibitor on development of sterility following neonatal androgenization in female rats.— J. Steroid Biochem., 1979, **11**, p. 537—541.

Hayashi S., Gorski R. A. Critical exposure time for androgenization by intracranial crystals of testosterone propionate in neonatal female rats.— Endocrinology, 1974, **94**, N 4, p. 1161—1167.

Hayashi S. Kawano H. Induction of persistent estrus by electrolytic lesions placed neonatally in the hypothalamus of the female rat.— Endocrinol. jap., 1977, **24**, N 2, p. 179—184.

Hendricks S. E. Androgen modification of behavioral responsiveness to estrogen in the male rat.— Hormones and Behav., 1972, **3**, N 1, p. 47—54.

Hinz G., Döcke F., Dörner G. Long-term changes of sexual functions in rats treated neonatally with psychotrophic drugs.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc.: Elsevier : North-Holland Biomed. press, 1978, p. 121—128.

Hinz G., Dörner G. Effects of estrogens and gestagens on the sex-specific brain differentiation in rats.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 126—131.

Hinz G. von, Schlenker G., Dörner G. Pränatale Behandlung von Schweinen mit Testosteronpropionat.— Endokrinologie, 1974, **63**, N 2, p. 161—165.

Hohlweg W. Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon.— Klin. Wochenschr., 1934, **13**, S. 92—95.

Hohlweg W. Rückblick auf 60 Jahre Forschung zur neuroendokrinen Regulation im Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Keimdrüsen-System.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 159—165.

Hösli P. Microtechniques for rapid prenatal diagnosis in early pregnancy.— In: Birth defects : Proc. 4th Intern. conf. Amsterdam : Excerpta med., 1974, p. 227—233.

Hübener H. J., Amelung D. Enzymatische Umvandlungen von Steroiden.— Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1953, **293**, S. 137—141.

Hyyppä M. T. A histochemical study of the primary catecholamines in the hypothalamic neurons of the rat in relation to the ontogenetic and sexual differentiation.— Z. Zellsforsch., 1969, **98**, p. 550—560.

Hyyppä M. T. Hypothalamic monoamines and pineal dopamine during the sexual differentiation of the rat brain.— Experientia, 1971, **27**, p. 336— 337.

Hyyppä M. T. Hypothalamic monoamines in human foetuses.— Neuroendocrinology, 1972, **9**, p. 257—266.

Hyyppä M. T. Neuroendocrine control of puberty: role of perinatal neuroamines.— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds M. G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974, p. 395—406.

Hyyppä M. T., Rinne U. K. Hypothalamic monoamines after the neonatal androgenization, castration or reserpine treatment of the rat.— Acta endocrinol., 1971, **66**, p. 317—324.

Igarashi M., McCann S. M. A new sensitive bio-assay for folliclestimulating hormone (FSH).— Endocrinology, 1964, **74**, N 3, p. 440—445.

Iguchi T. Mitotic activity in vaginal epithelium in neonatally androgenized mice following estrogen administration.— Proc. Jap. Acad. Ser. B, 1977, **53**, N 3, p. 113—116.

Jean-Faucher Ch., Berger M., Turckeim M. de et al. Effects de l'injection néonatale d'oestradiol, de testostérone et d'acétate de cyprotérone sur la testostérone testiculaire et plasmatique et sur l'appareil génital de la souris mâle adulte.— Arch. anat. mictosc. et morphol. exp., 1976, **65**, N 1, p. 37—46.

Jenkins J. S., Hall C. J. Metabolism of ^{14}C-testosterone by human foetal and adult brain tissue.— J. Endocrinol., 1977, **74**, N 3, p. 425—429.

Johnson D. C. Hypophysial LH release in androgenized female rats after administration of sheep brain extracts. —Endocrinology, 1963, **72**, p. 832-836.

Johnson D. C., Yasuda M., Spidharan B. N. Prepuberal development of the androgenized male rat.— J. Endocrinol., 1964, **29**, p. 95—96.

Johnson W. A. Neonatal androgenic stimulation and adult sexual behavior in male and female golden hamsters.— J. Comp. and Physiol. Psychol., 1975, **89**, N 5, p. 433—441.

Joseph A. A., Kincl F. A. Neonatal sterilization of rodents with steroid hormones. V. A note on the influence of neonatal treatment with estradiol benzoate or testosterone propionate on steroid metabolism in the brain and testes of adult male rats.— J. Steroid Biochem., 1974, **5**, N 3, p. 227—231.

Justo S. N., Rossano G. L., Hisano N. Effect of neonatal administration of androgen and estrogen on the vagina of the golden hamster.— Acta anat., 1974, **87**, N 2, p. 311—320.

Kalra P. S., McCann S. M. The stimulatory effect on gonadotropin release of implants of estradiol or progesterone in certain sites in the central nervous system.— Neuroendocrinology, 1975, **19**, N 4, p. 289—302.

Kamberi I. A. Catecholaminergic, indolaminergic and cholinergic pathways and the hypothalamic hypophysiotropic neurohormones involved in control of gonadotropin secretion.— In: Endocrinology of sex / Ed G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 166—184.

Kamberi I. A. Brain neurotransmitters and their interaction with the hypo-

thalamo-pituitary-gonadal principles.— Adv. Biosci., 1975, **15**, p. 249—266.

Kamberi I. A. Role of brain neurotransmitters in the secretion of hypothalamo-pituitary-gonadal principles.— In: Neuroendocrine regulation of fertility / Ed. I. C. A. Kumar. Simla, 1974. Basel : Karger, 1976, p. 141—154.

Kaplan S. L., Grumbach M. M. The ontogenesis of human foetal hormones. II. Luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH).— Acta endocrinol., 1976, **81**, N 4, p. 808—829.

Karsch F. J., Dierschke D. J., Knobil E. Sexual differentiation of pituitary function: apparent difference between primates and rodents.— Science, 1973, **179**, N 4072, p. 484—486.

Karsch F. J., Foster D. L. Sexual differentiation of the mechanism controlling the preovulatory discharge of luteinizing hormone in sheep.— Endocrinology, 1975, **97**, N 2, p. 373—379.

Kato J. Sex hormone receptors in the hypothalamus and hypophysis.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 202—217.

Kato J. Ontogeny of 5α-dihydrotestosterone receptors in the hypothalamus of the rat.— Ann. Biol. anim., biochim., biophys., 1976, **16**, N 3, p. 467—469.

Kawakami M., Akema T., Konda N. Development and sex difference in the limbic-forebrain system controlling gonadotropin release in immature rats.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc.: Elsevier : North-Holland Biomedical Press, 1978, p. 313—326.

Kawakami M., Kimura F., Konda N. Role of forebrain structures in the regulation of gonadotropin secretion.— In: Neuroendocrine regulation of fertility: Int. Symp. Simla, 1974 / Ed. T. C. A. Kumar. Basel : Karger, 1976, p. 101—111.

Kawakami M., Terasawa E. Role of limbic forebrain structures on reproductive cycles.— In: Biological rhythms in neuroendocrine activity / Ed. M. Kawakami. Tokyo : Igaku Shoin Ltd., 1974, p. 197—219.

Kawakami M., Vesessuvan S. The modes of the anterior hypothalamic area as the regulatory center for the gonadotropin release. — Endokrinologie, 1977, **70**, N 3, p. 225—235.

Kawashima S. Inhibitory action of reserpine on the development of the male pattern of secretion of gonadotropins in the rat.— Annot. zool. jap., 1964, **37**, p. 79.

Kawashima S., Bern H. A., Jones L. A., Mills K. T. Histometric study of the pituitary in mice treated neonatally with steroids and the relationship between prolactin cells and mammary tumorigenesis.— Endocrinol. jap., 1978, **25**, N 4, p. 341—348.

Ketupanya A., Wiest W. G. Amniotic fluid testosterone concentration as an index of fetal sex.— Pediat. Res., 1978, **12**, N 6, p. 708—710.

Kieffer J. D., Mover H., Federico P., Maloof F. Pituitary-thyroid axis in neonatal and adult rats : Comparison of the sexes.— Endocrinology, 1976, **98**, N 2, p. 295—304.

Kikuyama S. Inhibitory effect of reserpine on the induction of persistent estrus by sex steroids in the rat.—Annot. zool. jap., 1961, **34**, N 3, p. 111—116.

Kikuyama S. Inhibition of induction of persistent estrus by chlorpromazine in the rat.— Annot. zool. jap., 1962, **35**, p. 6—11.

Kimura T. Persistent vaginal cornification in mice treated with estrogen prenatally.— Endocrinol. jap., 1975, **22**, N 6, p. 497—502.

Kincl F. A., Henserson S. B. The influence of neonatal steroid exposure on testosterone metabolism in adult male rats.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 147—152.

Kincl F. A., Maqueo M. Prevention by progesterone of steroid induced sterility in neonatal male and female rats.— Endocrinology, 1965, **77**, p. 859.

Kincl F. A., Maqueo M. Neonatal sterilization of rodents with steroid hormones. IV. The influence of estradiol benzoate injected into five day old male rats on the weight of testes and ventral prostate and histology of the semi-

niferous epithelium and the pituitary gland during sexual maturation.— Endocrinol. exp., 1972, 6, N 1, p. 11—15.
Kincl F. A., Folch Pi A., Lasso L. H. Effect of estradiol benzoate treatment in the newborn male rat.— Endocrinology, 1963, 72, p. 966—968.
Kincl F. A., Folch Pi A., Maqueo M. et al. Inhibition of sexual development in male and female rats treated with various steroids at the age of five days.— Acta endocrinol., 1965, 49, N 2, p. 193—206.
Kledzik G. S., Meites J. Reinitiation of estrous cycles in light-induced constant estrous female rats by drugs.— Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1974, 146, p. 989—992.
Knobil E. Maturation of the neuroendocrine control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey.— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds M. G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974, p. 315—335.
Kobayashi F., Gorski R. A. Effects of antibiotics on androgenization of the neonatal female rat.— Endocrinology, 1970, 86, N 2, p. 285—289.
Kolena J. Testicular binding of ^{125}J-HCG in developing estrogenized and androgenized rat.— Endokrinologie, 1977, 69, N 2, p. 266—268.
Kolena J., Hàčik T., Šebökovà E. Postnatal development of gonadotropin binding sites and cAMP synthesis in ovaries and estradiòl plasma levels in estrogenized or androgenized female rats.— Endocrinól. exp., 1977, 11, N 4, p. 219—225.
Kolena J., Sebökova E., Ježova-Repčekova D. Gonadotropin receptors, cAMP and testosterone in estrogenized male rats.— Experientia, 1978, 34, N 2, p. 266—267.
Korach K. S., Muldoon G. Studies on the nature of the hypothalamic estradiol concentrating mechanism in the male and female rat.— Endocrinology, 1974, 94, N 3, p. 785—793.
Kordon C., Ramirez V. D. New developments in the neural regulation of LH-RH.— Adv. Biosci., 1975, 15, p. 271—285.
Korenbrot C. C., Paup D. C., Gorski R. A. Effects of testosterone propionate or dihydrotestosterone propionate on plasma FSH and LH levels.— Endocrinology, 1975, 97, N 3, p. 709—717.
Kovàcs K. Production of tumors in the ovary of androgenized rats after autotransplantation into the spleen.— Endocrinology, 1965, 77, p. 754—755.
Kramer R. E., Cobby H. D. Feminization of hepatic steroid and drug metabolizing enzymes by LH in male rats.— Endocrinology, 1976, 71, p. 449—450.
Křeček J. Effect of ovarectomy of females and oestrogen administration to males during the neonatal critical period on salt intake in adulthood in rats.— Physiol. bohemosl., 1978, 27, N 1, p. 1—5.
Křeček J., Šterc J., Pokorny J. Sex difference in the hypothalamic regulation of salt intake: The role of the pineal gland.— In: Seventh conf. Eur. comp. endocrinologists. Budapest, 1973, p. 151.
Krey L. C., Butler W. R., Knobil E. Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey. I. Gonadotropin secretion.— Endocrinology, 1975, 96, N 5, p. 1073—1087.
Kronibus J., Wuttke W. Positive feedback action of oestradiol on gonadotrophin release in 15-day old female rats.— Acta endocrinol., 1977, 86, N 2, p. 263—272.
Kurcz M., Gerhardt V. J. Gonadotropic activity in androgenized female rats studied by the method of parabiosis.— Endocrinol. Exp., 1968, 3, N1, p. 29—38.
Kurcz M., Maderspach K., Horn G. Inhibition of increased production of luteinizing hormones in castrated and androgenized rats.— Acta biol. Acad. sci. hung., 1969, 20, N 3, p. 303—310.
Ladosky W., Gaziri L. C. J. Brain serotonin and sexual differentiation of the nervous system.— Neuroendocrinology, 1970, 6, p. 168—174.
Ladosky W., Gaziri L. C. J., Campos D. G. J. Serotonin and hypothalamic metabolism during sexual differentiation of the brain.— In: III Pan-American cong. anatomy. New Orleans, 1972.
Lax E. R., Ghraf R., Wagner W., Schriefers H. Studies on the regulation of sex

differences in the hepatic metabolism of the rat.— Acta endocrinol., 1975, 80, suppl. 199, p. 279.

Lax E. R., Hoff H.-G., Ghraf R. et al. The role of the hypophysis in the regulation of sex differences in the activities of enzymes involved in hepatic steroid hormone metabolism.— Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1974, 355, N 10, p. 1325—1331.

Lehman J. R., McArthur D. A., Hendricks Sh. E. Pharmacological induction of ovulation in old and neonatally androgenized rats.— Exp. Gerontol., 1978, **13**, p. 107—114.

Lehtinen P., Hyyppä M., Lampinen P., Rinne U. K. Sexual behavior after neonatal reserpine and pCPA treatment with comment about hypothalamic indole amines in the rat.— In: Hormones and brain function. Budapest, 1971 (1973), p. 305—313.

Lembowicz K., Skrzeczkowski L. Effect of a single injection of testosterone propionate shortly after birth on prolactin producing cells of the female rat.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 123—125.

Lerner L. J., Vitale A. Response of the immature rat to androgen and estrogen following treatment on day one of life with estrogen, testosterone or an estrogen antagonist.— J. Steroid Biochem., 1975, 6, N 11/12, p. iv. Abstr.

Levin W., Ryan D., Kuntzman R., Conney A. H. Neonatal imprinting and the turnover of microsomal cytochrome P-450 in rat liver.— Molecular Pharmacology, 1975, **11**, p. 190—200.

Leybold K., Staudinger H. Geschtlechtsunterschiede im Steroidstoffwechsel von Rattenlebermikrosomen.— Biochem. Z., 1959, **331**, S. 389—398.

Libertun C., McCann S. M. The possible role of histamine in the control of prolactin and gonadotropin release.— Neuroendocrinology, 1976, **20**, N 2, p. 110—120.

Libertun C., Moguilevsky J. A., Schiaffini O., Christot J. Hypothalamic metabolism in rats in persistent oestrus due to early androgen treatment.— J. Endocrinol., 1969, **43**, p. 317—318.

Libertun C., Timiras P. S., Kragt C. L. Sexual differences in the hypothalamic cholinergic system before and after puberty: Inductory effect of testosterone.— Neuroendocrinology, 1973, **12**, N 2, p. 73—85.

Lieberburg I., Wallach G., McEwen B. S. Effects of an inhibitor of aromatization (1,4,6-androstatriene-3,17-dione) and anti-estrogen (CI-628) on in vivo formed testosterone metabolites recovered from neonatal rat brain tissues and purified cell nuclei. Implications for sexual differentiation of the rat brain.— Brain Res., 1977, **128**, p. 176—181.

Limanowski A. Zależne od wieku effekty stymulacii hormonalnej gonady męskie szczura estrogenizowanego w pierwszym dniu po urodzeniu.— Endokrynol. pol., 1978, **29**, N 3, p. 257—268.

Lisk R. D., Reuter L. A. Progesterone treatment increases pituitary oestradiol retention in the ovariectomized normal female rat but not in the male nor in the androgen- or oestrogensterilized female rat.— Acta endocrinol., 1977, 84, N 2, p. 268—280.

Lisk R. D., Reuter L. A., Grogan Th. J. The vagina : Effects of progesterone pretreatment and neonatal treatment with estrogen or androgen on [^{3}H] estradiol retention.— Biol. Reprod., 1976, **15**, N 4, p. 485—491.

Litteria M. Inhibitory action of neonatal estrogenization on the incorporation of [^{3}H] lysine into proteins of specific limbic and paralimbic neurons of the adult rat.— Brain Res., 1977a, **127**, p. 164—167.

Litteria M. The effects of neonatal androgenization on the in vivo transport of alpha-aminoisobutyric acid into specific regions of the rat brain.— Brain Res., 1977b, **132**, p. 287—299.

Litteria M. Effects of neonatal estrogen on in vivo transport of α-aminoisobutyric acid into rat brain.— Exp. Neurol., 1977c, **57**, p. 817—827.

Litteria M., Thorner M. W. Inhibitory effect of neonatal estrogenization on the incorporation of [^{3}H] lysine in the Purkinje cells of the adult male and female rat.— Brain Res., 1974a, **80**, p. 152—154.

Litteria M., Thorner M. W. Inhibition in the incorporation of [^{3}H] lysine in the Purkinje cells of the adult female rat after neonatal androgenization.— Brain Res., 1974b, **69**, p. 170—173.

Litteria M., Thorner M. W. Inhibitory action of neonatal estrogenization on the incorporation of [^{3}H] lysine into proteins of specific hypothalamic nuclei in the adult male rat.— Brain Res., 1975a, **90**, p. 175—180.

Litteria M., Thorner M. W. Inhibition in the incorporation of [^{3}H] lysine into proteins of specific hypothalamic nuclei of the adult female rat after neonatal estrogenization.— Exp. Neurol., 1975b, **49**, p. 592—595.

Litteria M., Thorner M. W. Inhibitory action of neonatal estrogenization on the incorporation of [^{3}H] lysine into cortical neuroproteins.— Brain Res., 1976, **103** p. 584—587.

Lobl R. T. Androgenization: Alterations in the mechanism of oestrogen action.— J. Endocrinol., 1975, **66**, N 1, p. 79—84.

Lobl R. T., Gorski R. A. Neonatal intrahypothalamic androgen administration: The influence of dose and age on androgenization of female rats.— Endocrinology, 1974, **94**, N 5, p. 1325—1330.

Lobl R. T., Maenza R. M. Androgenization: Alterations in uterine growth and morphology.— Biol. Reprod., 1975, **13**, N 3, p. 255—268.

Lobl R. T., Trotta P., Brumberger B. Oestrogen-induced proteins and uterine growth in the androgenized female rat.— J. Endocrinol., 1974, **60**, N 2, p. 371—372.

Loewit K., Egg D., Voigt K., Keusch H. Fetale Geschlechtsbestimmung in der Frühschwangerschaft.— Dtsch. med. Wochenschr., 1974, **99**, N 33, S. 1656—1657.

Luttge W. G. Antiestrogen inhibition of testosterone-stimulated aggression in mice.— Experientia, 1979, **35**, N 2, p. 273—274.

Luttge W. G., Whalen R. W. Dihydrotestosterone, androstenedione, testosterone: comparative effectiveness in masculinizing and defeminizing reproductive systems in male and female rats.— Hormones and Behav., 1970, **1**, p. 265—281.

McKinnon P. C. B., Mattock J. M., Haar M. B. ter. Serum gonadotrophin levels during development in male, female and androgenized female rats and the effect of general disturbance on high luteinizing hormone levels.— J. Endocrinol., 1976, **70**, p. 361—371.

Mallampati R. S., Johnson D. C. Gonadotropins in female rats androgenized by various treatments: Prolactin as an index to hypothalamic damage.— Neuroendocrinology, 1974, **15**, N 5, p. 255—266.

Maqueo M., Kincl F. A. Testicular histomorphology of young rats treated with estradiol-17β benzoate.— Acta endocrinol., 1964, **46**, p. 25—30.

Marcus D. S., Schuler H., Boccella L. et al. New technique of injection of estradiol into preoptic-anterior hypothalamic area of newborn rats: Technique limiting diffusion and duration, with preliminary results on postpuberal block of ovulation.— Endocrinology, 1977, **100**, N 3, p. 862—872.

Marić D., Tadić R., Miline R. The influence of the gonads on the functional development of the hypothalamo-hypophyseal system of the male rat.— Neuroendocrinology, 1974, **15**, N 2, p. 92—98.

Martinez C., Bittner J. J. A non-hypophyseal sex difference in estrous behaviour of mice bearing pituitary grafts.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, **91**, N 3, p. 506—509.

Martini L. The nervous control of gonadotropin secretion and the initiation of puberty.— Acta endocrinol., 1977a, **85**, suppl. 212, p. 11.

Martini L. Recent views on the control of anterior pituitary function.— Acta endocrinol., 1977b, **85**, suppl. 214, p. 19—32.

Martini L., Fraschini F., Motta M. Neural control of anterior pituitary functions.— Recent Progr. Hormone Res., 1968, **24**, p. 439—485.

Martins T., Valle J. R. Hormonal regulation of the micturition behavior of the dog.— J. Comp. and Physiol. Psychol., 1948, **41**, p. 301—311.

Marton I., Endröczi E. Contributions to the changes in the hypothalamo-pitui-

tary-gonadal function in androgen-sterilized rats.— Endokrinologie, 1974a, 63, N 3, p. 409—414.
Marton I., Endröczi E. Testosterone induced precocious puberty in female rats.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974b, p. 359—362.
Massa R., Justo S., Martini L. Conversion of testosterone into 5α-reduced metabolites in the anterior pituitary and in the brain of maturine rats.— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974, p. 219—230.
Matsuyama E., Weisz J., Lloyd Ch. W. Gonadotropin content of pituitary glands of testosterone-sterilized rats.— Endocrinology, 1966, **79**, N 2, p. 261—267.
Mattock J. M., McKinnon P. C. B. An autoradiographic study of changes in relative nicorporation of ^{3}H-methionine in nuclei of the amygdala and related brain areas of male, female and androgenized females prior to puberty.— Brain Res., 1976, **114**, N 1, p. 166—170.
Maurer R. A., Woolley D. E. H^3-estradiol distribution in normal and androgenized female rats using an improved hypothalamic dissection procedure.— Neuroendocrinology, 1974a, **14**, N 2, p. 87—94.
Maurer R. A., Woolley D. E. Demonstration of nuclear ^{3}H-estradiol binding in hypothalamus and amygdala of female, androgenized-female and male rats.— Neuroendocrinology, 1974b, **16**, N 3/4, p. 137—147.
Maurer R. A., Woolley D. E. ^{3}H-estradiol distribution in female, androgenized female and male rats at 100 and 200 days of age.— Endocrinology, 1975, **96**, N 3, p. 755—765.
Mayer G., Thevenot-Duluc A. J. Répercussions génitales chez le rat de l'administration postnatale d'androgène et d'oestrogène. Réactions de l'ovaire greffé sous la capsulé splénique.— C. r. Soc. biol. Paris, 1962, **156**, p. 1377—1379.
Mayer G., Thevenot-Duluc A. J., Burin P. Stérilisation par administration postnatale d'hormones: Influence de la nature des hormones et du momment d'administration.— C. r. Soc. biol. Paris, 1965, **159**, p. 152—154.
McCann S. M. Regulation of secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone.— In: Handbook of physiology. Section 7: Endocrinology / Eds E. Knobil, W. H. Sawyer. Washington : Amer. Physiol. Soc., 1974, vol. 4, pt 2, p. 489—517.
McCann S. M., Harms P. G., Ojeda S. R. Neurotransmitters involved in the release of gonadotropin-releasing factors.— In: Neuroendocrine regulation of fertility : Int. Symp. / Eds I. C. A. Kumar, Simla, 1974. Basel : Karger, 1976, p. 101—113.
McCann S. M., Kalra P. S., Donoso A. O. et al. Role of monoamines in control of gonadotropin and prolactin secretion.— In: Brain — endocrine interaction. Median eminence: structure and function / Eds K. M. Knigge et al. Basel : Karger, 1972, p. 224—235.
McDonald P. G., Doughty C. Comparison of the effect of neonatal administration of testosterone and dihydrotestosterone in the female rat.— J. Reprod. and Fert., 1972a, **30**, N 1, p. 55—62.
McDonald P. G., Doughty C. Inhibition of androgen-sterilization in the female rat by administration of an antioestrogen.— J. Endocrinol., 1972b, 55, N 2, p. 455—456.
McDonald P. G., Doughty C. Androgen sterilization in the neonatal female rat and its inhibition by an estrogen antagonist.— Neuroendocrinology, 1973 / 1974, **13**, N 3, p. 182—188.
McDonald P. G., Doughty C. Effect of neonatal administration of different androgens in the female rat: Correlation between aromatization and the induction of sterilization.— J. Endocrinol., 1974, **61**, N 1, p. 95—103.
McEwen B. S., Lieberburg I., McLusky N., Plapinger L. Ineractions of testosterone and estradiol with the neonatal rat brain: Protective mechanism and possible relationship to sexual differentiation.— Ann. biol. anim., biochim., biophys., 1976, **16**, N 3, p. 471—478.

McEwen B. S., Lieberburg I., McLusky N., Plapinger L. Do estrogen receptors play a role in the sexual differentiation of the rat brain.— J. Steroid Biochem., 1977, 8, N 5, p. 593—598.

McGuire J. L., Lisk R. D. Oestrogen receptors in androgen or oestrogen sterilized female rats.— Nature, 1969, **221**, N 5185, p. 1068—1069.

Mennin S. P., Gorski R. A. Effects of ovarian steroids on plasma LH in normal and persistent estrous adult female rats. — Endocrinology, 1975, **96**, N 2, p. 486—491.

Mennin S. P., Kubo K., Gorski R. A. Pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing factor in normal and androgenized female rats.— Endocrinology, 1974, **95**, N 2, p. 412—416.

Merklin R. J. Reproductive performance of female mice treated prepuberally with a single injection of estradiol dipropionate.— Endocrinology, 1953, **53**, p. 342—343.

Meyerson B. J. Hormones and sex dependent orientation in the rat.— Exp. Brain Res., 1975, **23**, suppl., p. 140.

Meyerson B. J., Lindström L. Sexual motivation in the neonatally androgen-treated female rat.— In: Hormones and brain function. Budapest, 1971 (1973), p. 443—448.

Mitskevich M. S., Rumyantseva O. N. Hypothalamo-hypophysial interrelations during foetal development.—In: Seventh conf. Eur. comp. endocrinologists : Abstr. Budapest, 1973, p. 60.

Mode A., Shett P., Eneroth P. et al. Some characteristics of a pituitary factor («feminizing factor») which effects on steroid metabolism in cultured hepatoma cells.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc.: Elsevier : North-Nolland biomed. press, 1978, p. 139—146.

Moguilevsky J. A., Rubinstein L. Glycolytic and oxidative metabolism of hypothalamic areas in prepubertal androgenized rats. — Neuroendocrinology, 1967, **2**, p. 213—221.

Moguilevsky J. A., Scacchi P., Epstein Y., Lunenfeld B. Effects of neonatal androgenization on serum gonadotropin levels of prepubertal and adult male and female rats.— Neuroendocrinology, 1978, **26**, N 2, p. 65—71.

Moguilewsky M., Raunaud G-P. Impact des hormones au niveau du système nerveux central.— J. Pharmacol., 1977, **8**, N 2, p. 231—232.

Moguilevsky J. A., Szwarcfarb B., Schiaffini O. Succinic-dehydrogenase and cytochrome-oxidase activity in the hypothalamus during the sexual cycle in rats.— Neuroendocrinology, 1971, **8**, N 6, p. 334—339.

Moor P. de, Denef C. The «puberty» of the rat liver. Feminine patterns of cortisol metabolism in male rats castrated at birth.— Endocrinology, 1968, **82**, p. 480—492.

Morali G., Larsson K., Beyer C. Inhibition of testosterone-induced sexual behavior in the castrated male rat by aromatase blockers.— Hormones and Behav., 1977, **9**, p. 203—213.

Mori T. Effects of early postnatal injections of estrogen on endocrine organs and sex accessories in male C 3H / MS mice.— J. Fac. Sci. Univ. Tokyo. Sec. IV Zool., 1967, **11**, N 2, p. 243—254.

Mori T. Effect of neonatal injections of estrogen in combination with vitamin A on the vaginal epithelium of adult mice.— Annot. zool. jap., 1968, **41**, p. 113—118.

Morishita H., Naftolin F., Todd R. B. et al. Lack of an effect of dihydrotestosterone on serum luteinizing hormone in neonatal female rats.— J. Endocrinol., 1975, **67**, N 1, p. 139—140.

Morrison R. L., Johnson D. C. The effects of androgenization in male rats castrated at birth.— J. Endocrinol., 1966, **34**, p. 117—123.

Nadler R. D. Differentiation of the capacity for male sexual behavior in the rat.— Hormones and Behav., 1969, **1**, p. 53—63.

Nadler R. D. Intrahypothalamic exploration of androgen-sensitive brain loci in neonatal female rats.— Trans. N. Y. Acad. Sci. Ser. II, 1972a, **34**, N 7, p. 572—581.

Nadler R. D. Intrahypothalamic locus for induction of androgen sterilization in neonatal female rats.— Neuroendocrinology, 1972b, 9, N 6, p. 349—357.
Naftolin F., Brawer J. R. Sex hormones as growth promoting factors for the endocrine hypothalamus.— J. Steroid Biochem., 1977, 8, N 5, p. 339—343.
Naftolin F., Brown G. K., Corker C. S. Plasma and pituitary luteinizing hormone and peripheral plasma oestradiol concentrations in the normal oestrous cycle of the rat and experimental manipulation of the cycle.— J. Endocrinol., 1972, 53, N 1, p. 17—30.
Nagasawa H., Yanai R., Kikuyama S., Mori J. Effect of neonatal administration of prolaction on pituitary secretion of prolactin and gonadotrophins in adult female rats.— J. Endocrinol., 1973, 59, N 2, p. 377—378.
Nakai Y., Plant T. M., Hess D. L. et al. On the sites of the negative and positive feedback actions of estradiol in the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey.— Endocrinology, 1978, 102, N 4, p. 1008—1014.
Negro-Vilar A., Chiocchio S. R., Tramezzani J. H. Changes in catecholamine contents of the median eminence precede the pro-oestrus surges of luteinizing hormone and prolactin.— J. Endocrinol., 1977, 75, N 3, p. 339—340.
Neill J. D. Sexual differences in the hypothalamic regulation of prolactin secretion.— Endocrinology, 1972, 90, N 5, p. 1154—1159.
Neumann F., Berswordt-Wallrabe R. von, Elger W. et al. Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens.— Recent. Progr. Hormone Res., 1970, 26, p. 337—410.
Neumann F., Elger W. Permanent changes in gonadal function and sexual behaviour as a result of early feminization of male rats by treatment with an antiandrogenic steroid.— Endokrinologie, 1966, 50, N 5/6, p. 209—225.
Neumann F., Steinbeck H. Antiandrogens.— In: Handbook of experimental pharmacology: New series / Eds D. Eichler et al., vol. XXXV/2. Berlin etc. : Springer, 1974, p. 235—484.
Nikels K. W. Ovarian modification of sexual behavior in neonatally androgenized female rats.— Bull. Psychonom. Soc., 1976, 7, N 1, p. 59—60.
Nillius S. J., Wide L. Induction of a midcycle-like peak of luteinizing hormone in young women by exogenous oestradiol-17β.— J. Obstet. and Gynaecol. Brit. Commonw., 1971, 78, p. 822—827.
Nishizuka M. Neuropharmacological study on the induction of hypothalamic masculinization in female mice.— Neuroendocrinology, 1976, 20, p. 157—165.
Norman R. L., Resko J. A., Spies H. G. The anterior hypothalamus: How it affects gonadotropin secretion in the rhesus monkey.— Endocrinology, 1976, 99, N 1, p. 59—71.
Odell W. D., Swerdloff R. S. Etiologies of sexual maturation. A model system based on the sexually maturing rat.— Recent Progr. Hormone Res., 1976, 32, p. 245—288.
Oettel M., Kurischko A. Maintenance of agressive behavior in castrated mice by sex steroids: Modification by neonatal injections of gonadal hormones.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland Biomedical Press, 1978, p. 49—56.
Ohta Y. Response of testis to androgen and gonadotropins in neonatally estrogenized and androgenized mice.— Endocrinol. jap., 1977, 24, N 3, p. 287—294.
Ohta Y., Takewaki K. Difference in response to uterine trauma between androgen- and estrogen-sterilized rats ovariectomized and given injections of progesterone plus estradiol.— Proc. Jap. Acad., 1974, 50, N 8, p. 648—652.
Ohta Y., Takewaki K. Deciduoma formation in adult rats treated neonatally with estradiol benzoate, 5α-dihydrotestosterone benzoate or combination of the two.— Proc. Jap. Acad., 1976, 52, N 6, p. 320—322.
Ojeda S. R., Kalra P. S., McCann S. M. Further studies on the maturation of the estrogen negative feedback on gonadotropin release in the female rat.— Neuroendocrinology, 1975, 18, N 3, p. 242—255.

Ota M., Sato N., Obara K. Sex differences on metabolism of testoaterone by rat liver.— J. Biochem., 1972, **72**, N 1, p. 11—20.
Packman P. M., Boshans R. L., Bragdon M. J. Quantitative histochemical studies of the hypothalamus. Dehydrogenase enzymes following androgen sterilization.— Neuroendocrinology, 1977a, **23**, N 6, p. 330—340.
Packman P. M., Bragdon M. J., Boshans R. L. Quantitative histochemical studies of the hypothalamus. Control point enzymes following androgen sterilization.— Neuroendocrinology, 1977b, **24**, p. 261—269.
Pang S. F., Caggjula A. R., Gay V. L. et al. Serum concentrations of testosterone, oestrogens, luteinizing hormone and folliclestimulating hormone in male and female rats during the critical period of neural sexual differentiation.— J. Endocrinol., 1979, **80**, N 1, p. 103—110.
Parlow A. Bioassay of pituitary luteinizing hormone by depletion of ovarian ascorbic acid.— In: Human pituitary gonadotrophins / Ed. A. Albert. Springfield : Thomas, 1961, p. 300—310.
Parrott R. F. Aromatizable and 5α-reduced androgen differentiation between central peripheral effects on male rat sexual behavior.— Hormones and Behav., 1975, **6**, p. 99—108.
Paul S. M., Axelrod J. Catechol estrogens : Presence in brain and endocrine tissues.— Science, 1977, **197**, N 4304, p. 657—659.
Paup D. C., Coniglio L. P., Clemens L. G. Masculinization of the female golden hamster by neonatal treatment with androgen or estrogen.— Hormones and Behav., 1972, **3**, N 2, p. 123—131.
Paup D. C., Coniglio L. P., Clemens L. G. Hormonal determinants in the development of masculine and feminine behavior in the female hamster.— Behav. Biol., 1974, **10**, N 3, p. 353—363.
Payne A. P. Dissociation of behavioural «defeminization» and «masculinization» by non-esterified androgens.— J. Endocrinol., 1975, **65**, N 3, p. 39.
Payne A. P. A comparison of the effects of neonataly administered testosterone, testosterone propionate and dihydrotestosterone on aggressive and sexual behavior in the female golden hamster.— J. Endocrinol., 1976, **69**, N 1, p. 23—31.
Petrusz P., Flerkó B. On the mechanism of sexual differentiation of the hypothalamus.— Acta biol. Acad. sci. hung., 1965, **16**, p. 169—173.
Pfaffenberger C. D., Horning E. C. Sex differences in human urinary steroid metabolic profiles determined by gas chromatography.— Anal. Biochem., 1977, **80**, N 2, p. 329—343.
Pfeiffer C. A. Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads.— Amer. J. Anat., 1936, **58**, p. 195—225.
Phillips A. G., Deol G. S. Neonatal androgen levels and avoidance learning in prepubescent and adult rats.— Hormones and Behav., 1977, **8**, p. 22—29.
Phoenix Ch. H. Prenatal testosterone in the nonhuman primate and its consequences for behavior.— In: Sex differences in behavior / Eds R. C. Friedman et al. New York : Wiley, 1974, p. 19—32.
Phoenix C. H., Goy R. W., Gerall A. A., Young W. C. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea-pig.— Endocrinology, 1959, **65**, p. 369—382.
Phoenix C. H., Goy R. W., Resko J. A. Psychosexual differentiation as a function of androgen stimulation.— In: Reproduction and sexual behavior / Ed. M. Diamond. Bloomington : Indiana Univ. Press, 1968, p. 33—49.
Plapinger L., McEwen B. S., Clemens L. E. Ontogeny of estradiol-binding sites in rat brain. II. Characteristics of a neonatal binding macromolecule.— Endocrinology, 1973, **93**, N 5, p. 1129—1139.
Poppe I., Stahl F., Dörner G. On sex-specific in vitro reactions of hypothalamic and hypophysial tissues of sex hormones.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 198—200.
Poppe I., Stahl F., Götz F., Dörner G. Sex specific oestrogen binding in the middle hypothalamus of rats.— Endokrinologie, 1975, **65**, N 2, p. 227—228.
Presl J., Herzmann J., Röhling S. Neučinnost progesteronu na ukladani

^{3}H-estradioli do hypothalamu v postnatalnim kritickem obdobi vzeniku přišti anovulačni sterility (tzv. early-estrogen syndromu) u krys.— Čz. Gynekol., 1975, **40**, N 10, p. 751—754.

Presl J., Hořejši J., Štroufovà A., Herzmann J. Sexual maturation in girls and the development of estrogeninduced gonadotropic hormone release.— Ann. biol. anim., biochim., biophys., 1976, **16**, N 3, p. 377—383.

Puig-Duran E., McKinnon P. C. B. Differential output of luteinizing hormone and prolactin in response to oestrogen in rats of both sexes.— J. Endocrinol., 1975, **67**, N 2, p. 38.

Puig-Duran E., McKinnon P. C. B. Patterns of LH and prolactin release following steroid manipulations in the rats during development.— Ann. biol. anim., biochim., biophys., 1976, **16**, N 3, p. 373—375.

Puig-Duran E., McKinnon P. C. B. Ontogeny of prolactin and luteinizing hormone responses to oestrogen and progesterone in immature rats.— J. Endocrinol., 1978, **76**, N 2, p. 321—331.

Quadagno D. M., McCullough J., Ho G. K.-H., Spevak A. M. Neonatal gonadal hormones: Effect on maternal and sexual behaviour in the female rat.— Physiol. and Behav., 1973, **11**, N 2, p. 251—254.

Ratner A., Peake G. T. Maintenance of hyperprolactinemia by gonadal steroids in androgen-sterilized and spontaneously constant-estrus rats.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1974, **146**, N 3, p. 680—683.

Reddy V. V. R., Naftolin F., Ryan K. J. Conversion of androstenedione to estrone by neural tissues from fetal and neonatal rats.— Endocrinology, 1974, **94**, N 1, p. 117—121.

Resko J. A. Fetal hormones and their effect on the differentiation of the CNS in primates.— Fed. Proc., 1975, **34**, N 8, p. 1650—1655.

Reznikov A. G. Neurotransmitters and brain sexual differentiation.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 175—179.

Reznikov A. G., Nosenko N. D., Demkiv L. P. New evidences for participation of biogenic monoamines in androgen-dependent sexual differentiation of hypothalamic control of gonadotropin secretion in rats.— Endokrinologie, 1979, **73**, N 1, p. 11—19.

Rigaudiere N. Evolution des teneurs en testostérone et dihydrotéstostérone dans le plasma, le testicule et l'ovaire chez le Cobaye au cours de la vie foetale.— C. r. Acad. sci. D, 1977, **285**, N 9, p. 989—992.

Rigaudiere N., Pelardy G., Robert A., Delost P. Changes in the concentrations of testosterone and androstenedione in the plasma and testis of the guinea-pig from birth to death.— J. Reprod. and Fert., 1976, **48**, N 2, p. 291—300.

Rohde W., Stahl F., Götz F., Dörner G. Neuroendocrine findings in subjects with sexual deviations.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc.: Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 111—120.

Rosenberg P. A., Herrenkohl L. R. Maternal behavior in male rats: critical times for the suppressive action of androgens.— Physiol. and Behav., 1976, **16**, N 3, p. 293—297.

Rosenberg K. M., Sherman G. F.— Hormones and Behav., 1975, **6**, p. 173.

Rossano G. L., Justo S. N., Tramezzani J. H. Response of the vagina of newborn rats to sequential treatment with sexual hormones.— Acta anat., 1973, **84**, N 4, p. 492—497.

Rudel H. W., Kincl F. A. The biology of anti-fertility steroids.— Acta endocrinol., 1966, **51**, suppl. 105, p. 1—45.

Ruf K. B. How does the brain control the process of puberty? — Z. Neurol., 1973, **204**, p. 95—105.

Rumbaugh R. C., Colby H. D. Evidence that GH is the pituitary «feminizing factor» which mediates the actions of estradiol on hepatic drug and steroid metabolism.— Fed. Proc., 1979, **38**, p. 442.

Salaman D. F. Role of DNA, RNA and protein synthesis in sexual differentiation of the brain.— Prog. Brain Res., 1974, **41**, p. 349—362.

Saunders F. J. Effects of sex steroids and related compounds on pregnancy and on development of the young.— Physiol. Rev., 1968, 48, N 3, p. 601—643.

Schriefers H., Hoff H.-G., Ghraf R., Ockenfels H. Geschlechts- und Altersabhängige Entwicklüng der Aktivitätsmuster von Enzymen des Steroidhormon-Stoffwechsels in der Rattenleber nach neonatalem Eingriff in die sexuelle Differenzierung.— Acta endocrinol., 1972, 69, N 4, p. 789—800.

Schriefers H., Keck E., Klein S., Schröder E. Die Funktion der Hypophyse und des Hypophysenhormons Prolactin für die Aufrucherhaltung der sexualspezifität des Stoffwechsels von Testosteron und 5α-Dihydrotestosteron in Rattenleberschnitten.— Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1975, 356, N 10, S. 1535—1543.

Segal S. J., Johnson D. C. Inductive influence of steroid hormones on the neural system. Ovulation controlling mechanisms.— Arch. anat. microsc. et morphol. expér., 1959, 48, p. 261—273.

Selmanoff M. K., Brodkin L. D., Weiner R. J., Siiteri P. K. Aromatization and 5α-reduction of androgens in discrete hypothalamic and limbic regions of the male and female rat.— Endocrinology, 1977, 101, N 3, p. 841—848.

Selmanoff M. K., Pramik-Holdaway M. J., Weiner R. J. Concentration of dopamine and norepinephrine in discrete hypothalamic nuclei during the rat estrous cycle.— Endocrinology, 1976, 99, N 1, p. 326—329.

Shapiro B. H., Goldman A. S., Bongiovanni A. M., Marino J. M. Neonatal progesterone and feminine sexual development.— Nature, 1976a, 264, N 5588, p. 795—796.

Shapiro B. H., Goldman A. S., Gustafsson J.-A.— Endocrinology, 1975, 97, p. 487. Приведено по: *Shapiro B. H., Goldman A. S., Steinbeck H. F., Neumann F.* Is feminine differentiation of the brain hormonally determined? — Experientia, 1976, 32, N 5, p. 650—651.

Shapiro B. H., Goldman A. S., Steinbeck H. F., Neumann F. Is feminine differentiation of the brain hormonally determined? — Experientia, 1976b, 32, N 5, p. 650—651.

Sheridan P. J., Zarrow M. X., Denenberg V. H. Androgenization of the neonatal female rat with very low doses of androgen.— J. Endocrinol., 1973, 57, N 1, p. 33—45.

Shirama K., Kikuyama S., Takeo Y. et al. Influence of monoamine oxidase inhibitor on the induction of persistent estrus by androgen in the rat.— Neuroendocrinology, 1976, 20, N 3, p. 282—287.

Shirama K., Takeo Y., Shimizu K., Maekawa K. Inhibitory effect of 5-hydroxytryptophane of the induction of persistent estrus by androgen in the rat.— Endocrinol. jap., 1975, 22, N 6, p. 575—579.

Shirama K., Takeo Y., Shimizu K., Maekawa K. Reccurence of estrous cycles in the light induced persistent estrous rats by reserpine.— Endocrinol. jap., 1976, 23, N 2, p. 165—171.

Short R. V. Sexual differentiation of the brain of the sheep.— In: Endocrinologie sexuelle de la période périnatale / Eds M. G. Forest, J. Bertrand. Paris : INSERM, 1974, p. 121—142.

Shyamala G., Mori T., Bern H. A. Nuclear and cytoplasmic oestrogen receptors in vaginal and uterine tissue of mice treated neonatally with steroids and prolactin.— J. Endocrinol., 1974, 63, N 2, p. 275—284.

Simmons J. E., Lusk M. Response of neonatal female rats to reserpine and testosterone.— Acta endocrinol., 1969, 61, N 2, p. 302—306.

Sizonenko P. C. Endocrinology in preadolescents and adolescents. I. Hormonal changes during normal puberty.— Amer. J. Diseases Child., 1978, 132, N 7, p. 704—712.

Skett P. The time course of the effect of hypophysectomy and oestrogen treatment on the hepatic metabolism of androst-4-ene-3,17-dione in male and female rats.— Biochem. J., 1978, 174, N 3, p. 753—760.

Skett P., Eneroth P., Gustafsson J.-A. The development of pituitary control of hepatic steroid metabolism in the rat.— Mol. and Cell. Endocrinol., 1978, 10, N 1, p. 21—27.

Slaughter M., Wilen R., Ryan K. J., Naftolin F. Effects of low dose DES ad-

ministration in neonatal female rats.— J. Steroid Biochem., 1977, 8, N 5, p. 621—623.

Södersten P. Increased mounting behavior in the female rat following a single neonatal injection of testosterone propionate.— Hormones and Behav., 1973, 4, N 1/2, p. 1—17.

Södersten P. Lordosis behaviour in male, female and androgenized female rats.— J. Endocrinol., 1976, 70, N 3, p. 409—420.

Södersten P., Hansen S. Effects of castration and testosterone, dihydrotestosterone or oestradiol replacement treatment in neonatal rats on mounting behaviour in the adult.— J. Endocrinol., 1978, 76, N 2, p. 251—260.

Soulairac M.-L., Soulairac A. Effet de l'oestrogénisation néonatale sur les structures génitales et le comportement sexuel du rat mâle adulte.— Bull. Assoc. anat., 1974, 58, N 163, p. 1093—1106.

Stahl F., Dörner G. On different androgen concentrations in body fluids of pregnant women in dependence on the fetal sex.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 56—60.

Staudt J., Dörner G. Morphologische Untersuchungen der Hypothalamus-Differenzierung bei Ratte und Mensch.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 38—47.

Staudt J., Dörner G. Structural changes in the medial and central amygdala of the male rat, following neonatal castration and androgen treatment.— Endokrinologie, 1976, 67, N 3, p. 296—301.

Staudt G., Stüber P., Dörner G. Permanent changes of sexual dimorphism in the rat brain following neonatal treatment with psychotrophic drugs.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 35—42.

Steinberger E., Duckett G. E. Effects of estrogen or testosterone on initiation and maintenance of spermatogenesis in the rat.— Endocrinology, 1965, 76, p. 1184—1189.

Steiner R. A., Clifton D. K., Spies H. G., Resko J. A. Sexual differentiation and feedback control of luteinizing hormone secretion in the rhesus monkey.— Biol. Reprod., 1976, 15, N 2, p. 206—212.

Stewart J., Kaczender-Henrik E. Male copulatory behavior in the male rat after perinatal treatment with an antiandrogenic steroid.— Hormones and Behav., 1971, 2, p. 255—264.

Stewart J., Skvarenina A., Pottier J. Effects of neonatal androgens on open-field behavior and maze learning in the prepubescent and adult rat.— Physiol. Behav., 1975, 14, p. 291—295.

Strecke J., Oettel M. Influence of intragastrically administered androgens on hypothalamic differentiation in rats.— Endocrinól. exp., 1977, 11, N 4, p. 277—284.

Strecke J., Oettel M., Tiroke I., Ohme E. Influence of neonatally administered gestagens on fertility in rats.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland Biomed. press, 1978, p. 205—213.

Swanson H. H. Modification of sex differences in open field and emergence behaviour of hamsters by neonatal injections of testosterone propionate.— J. Endocrinol., 1966, 34, vi-vii.

Swanson H. H. Effects of castration at birth in hamsters of both sexes on luteinization of ovarian implants, oestrus cycles and sexual behaviour.— J. Reprod. Fert., 1970, 21, p. 183—186.

Swanson H. H., Brayshaw J. S. Effects of brain implants of testosterone propionate in newborn hamsters on sexual differentiation.— In: Adv. Biosci., vol. 13 / Ed. G. Raspe. Oxford; Braunschweig : Pergamon, 1974, p. 119—137.

Swanson H. H., Brayshaw J. S., Payne A. P. Effects of neonatal androgenization on sexual and agressive behavior in the golden hamster.— In: Endocrinology of sex / Ed. G. Dörner. Leipzig : Barth, 1974, p. 61—74.

Swanson H. E., Werff ten Bosch J. J. van der. The «early-androgen» syndrome; its development and response to hemispaying.— Acta endocrinol., 1964, 45, p. 1—12.

Swanson H. E., Werff ten Bosch J. J. van der. Modification of male rat reproductive tract development by a single injection of testosterone propionate shortly after birth.— Acta endocrinol., 1965, **50**, p. 310—316.

Swerdloff R. S. Physiological control of puberty.— Med. Clin. North. Amer., 1978, **62**, N 2, p. 351—366.

Tabei T., Heinrichs W. L. Enzymatic oxydation and reduction of C_{19}-Δ^5-3β-hydroxysteroids by hepatic microsomes. V. Testosterone as a neonatal determinant in rats of the 7- and 16α-hydroxylation and reduction of 3β-hydroxyandrost-5-en-17-one (DHA).— Endocrinology, 1975, **97**, p. 418—424.

Takasugi N. Einflüsse von Androgen und Estrogen auf die Ovarien der neugeborenen und reifen, weiblichen Ratten.— Annot. zool. jap., 1952, **25**, p. 120—127.

Takasugi N. Einflüsse von Androgen und Progestogen auf die Ovarien der Ratten, denen sofort nach der geburt Oestrogenijektion durchgefuhrt wurde.— J. Fac. Sci. Univ. Tokyo. Sec. 1, 1954, **7**, p. 299—311.

Takasugi N. Vaginal cornification in persistent-estrous mice.— Endocrinology, 1963, **72**, p. 607—619.

Takewaki K. Some experiments on the control of hypophyseal-gonadal system in the rat.— Gen. and Comp. Endocrinol., 1962a, suppl. 1, p. 309—315.

Takewaki K. Some aspects of hormonal mechanism involved in persistent estrus in the rat.— Experientia, 1962b, **18**, p. 1—6.

Takewaki K. Persistent changes in uterus and vagina in rats given injections of estrogen for the first thirty postnatal days.— Proc. Jap. Acad., 1964, **40**, p. 42—47.

Takewaki K., Ohta Y. Decidualization in rats given 5α-dihydrotestosterone or its propionate neonatally.— Endocrinol. jap., 1975, **22**, N 6, p. 561—565.

Takewaki K., Ohta Y. Deciduoma formation in rats with cornified vagina.— Experientia, 1976, **32**, N 2, p. 224—226.

Takewaki K., Takasugi N. Alterations of hypophyseal gonadotrophic function in male rats following treatment with hormonic steroids in early postnatal life.— Annot. zool. jap., 1953, **26**, p. 99—105.

Tarttelin M. F., Shryne J. E., Gorski R. A. Patterns of b dy weigl t change in rats following neonatal hormone manipulation: A «critical period» for androgen-induced growth increases.— Acta endocrinol., 1975, **79**, N 1, p. 177—190.

Thomas T. R., Gerall A. A. Dissociation of reproductive physiology and behavior induced by neonatal treatment with steroids.— Endocrinology, 1969, **85**, p. 781—784.

Thrower S., White J. O., Lim L. The effects of neonatal administration of testosterone («androgenization») on sex-hormone receptors in the hypothalamus and uterus of the adult female rat.— Biochem. Soc. Trans., 1978, **6**, N 6, p. 1312—1314.

Tiefer L., Johnson W. Neonatal androstenedione and adult sexual behavior in golden hamsters.— J. Comp. and Physiol. Psychol., 1975, **88**, N 1, p. 239—247.

Tima L., Flerkó B. Ovulation induced by the intraventricular infusion of norepinephrine in rats made anovulatory by neonatal administration of various doses of testosterone.— Endokrinologie, 1975, **66**, N 2, p. 218—220.

Toran-Allerand C. D. Gonadal hormones and brain development: cellular aspects of sexual differentiation.— Amer. Zool., 1978, **18**, N 3, p. 553—565.

Tramezzani J. H., Voloschin L. M., Nallar R. Effect of a single dose of testosterone propionate on vaginal opening in the rat.— Acta anat., 1963, **52**, p. 244—251.

Treloar O. L., Wolf R. C., Meyer R. K. Failure of a single neonatal dose of testosterone to alter ovarian function in the rhesus monkey.— Endocrinology, 1972, **90**, N 1, p. 281—284.

Trentini G. P., Tima L., Gaetani C. F. de, Mess B. Luteinization induced by p-chlorophenylalanine treatment in constant oestrus anovulatory rats.— Steroids and Lipids Res., 1974, **5**, N 4, p. 262—267.

Tuohimaa P., Johansson R. Decreased estradiol binding in the uterus and ante-

rior hypothalamus of androgenized female rats.— Endocrinology, 1971, 88, N 5, p. 1159—1164.

Tuohimaa P., Johansson R., Niemi M. Oestradiol binding in the hypothalamus and uterus of the androgenized rats.— Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 1969, 23, suppl. 108, p. 42.

Tuohimaa P., Niemi M. In vitro uptake of tritiated sex steroids by the hypothalamus of adult male rats treated neonatally with an antiandrogen (cyproterone).— Acta endocrinol., 1972, **71**, N 1, p. 45—54.

Turgeon J. L. Estradiol-luteinizing hormone relationship during the proestrus gonadotropin surge.— Endocrinology, 1979, **105**, N 3, p. 731—736.

Turgeon J. L., Barraclough C. A. Pulsatile plasma LH rhythms in normal and androgen-sterilized ovariectomized rats: Effects of estrogen treatment.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1974, **145**, N 3, p. 821—825.

Turner B. B., Taylor A. N. Persistent alteration of pituitary-adrenal function in the rat by prepubertal corticosterone treatment.— Endocrinology, 1976, **98**, N 1, p. 1—9.

Turner B. B., Taylor A. N. Effects of postnatal corticosterone treatment on reproductive development in the rat.— J. Reprod. and Fert., 1977, **51**, N 2, p. 309—314.

Uilenbroek J. T. J., Gribbling-Hegge L. A. Pituitary responsiveness to LH-RH in intact and ovariectomized androgen-sterilized rats.— Neuroendocrinology, 1977, **23**, N 1, p. 43—51.

Uilenbroek J. T. J., Werff ten Bosch J. J. van der. Ovulation induced by pregnant mare serum gonadotrophin in the immature rat treated neonatally with a low or a high dose of androgen.— J. Endocrinol., 1972, **55**, N 3, p. 533—541.

Ulrich R., Ywiler A., Geller E. Failure of 5α-dihydrotestosterone to block androgen sterilization in the female rat.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1972, **139**, N 2, p. 411—413.

Vale J. R., Ray D., Vale C. A. Neonatal androgen treatment and sexual behavior in males of three inbred strains of mice.— Develop. Psychobiol., 1974, **7**, N 5, p. 483—488.

Vaughan M. K., Vaughan G. M. Neonatal melatonin administration and subsequent functioning of adult gonadal and adrenal neuroendocrine axes.— Endocrinol. exp., 1974, **8**, N 4, p. 261—267.

Vertes M., King R. J. B. The influence of androgen on oestradiol binding by rat hypothalamus.— J. Endocrinol., 1969, **45**, xxii-xxiii.

Vertes M., King R. J. B. The mechanism of oestradiol binding in rat hypothalamus: Effect of androgenization.— J. Endocrinol., 1971, **51**, N 2, p. 271—282.

Vértes Z., Vértes M., Kovács S. Biochemical effects of neonatal testosterone treatment on the female rat hypothalamus during postnatal development. I. DNA synthesis.— Acta physiol. Acad. sci. hung., 1978, **51**, N 1—2, p. 13—28.

Vreeburg J. T., Vaart D. M. van der, Schoot P. van der. Prevention of central defeminization but not masculinization in male rats by inhibition neonatally of oestrogen biosynthesis.— J. Endocrinol., 1977, **74**, N 3, p. 375—382.

Wagner J. W., Erwin W., Critchlow V. Androgen sterilization produced by intracerebral implants of testosterone in neonatal female rats.— Endocrinology, 1966, **79**, p. 1135—1142.

Walker R. F., Timiras P. S. Sexual maturation in rats treated neonatally with antiaminergic drugs.— Fed. Proc., 1979, 38, p. 1108.

Ward I. L. Differential effect of pre- and postnatal androgen on the sexual behavior of intact and spayed female rats.— Hormones and Behav., 1969, **1**, p. 25—36.

Ward I. L. Female sexual behavior in male rats treated prenatally with an antiandrogen.— Physiol. and Behav., 1972, **8**, N 1, p. 53—56.

Ward I. L., Renz F. J. Consequences of perinatal hormone manipulation on the adult sexual behavior of female rats.— J. Comp. and Physiol. Psychol., 1972, **78**, N 3, p. 349—355.

Watkins B. E., McKay D. W., Meites J., Riegle G. D. L-DOPA effect on serum LH and prolactin in old and young female rats.— Neuroendocrinology, 1975, 19, N 4, p. 331—338.

Weiner R. I., Ganong W. F. Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion.— Physiol. Rev., 1978, 58, N 4, p. 905—976.

Weisz J., Gibbs C. Metabolites of testosterone in the brain of the newborn female rat after an injection of tritiated testosterone.— Neuroendocrinology, 1974a, 14, N 2, p. 72—86.

Weisz J., Gibbs C. Conversion of testosterone and androstenedione to estrogens in vitro by the brain of female rats.— Endocrinology, 1974b, 94, N 2, p. 616—620.

Weisz J., Gunsalus P. Estrogen levels in immature female rats: True or spurious — ovarian or adrenal? — Endocrinology, 1973, 93, N 5, p. 1057—1065.

Weitzel H., Schwinger E. Der heutige Stand der pränatalen Geschlechtsdiagnostik.— Z. Geburtsh. und Perinat., 1974, 178, N 3, S. 149—163.

Werff ten Bosch J. J. van der, Goldfoot D. A. Effects of various androgens administered to pregnant guinea-pigs on their female offspring.— J. Endocrinol., 1975, 64, N 3, 35 P.

Westley B. R., Salaman D. F. Incorporation of [^{3}H] uridine into RNA in the hypothalamus of the neonatal rat.— J. Endocrinol., 1975, 64, N 3, 58P.

Westley B. R., Salaman D. F. Role of estrogen receptor in androgen-induced sexual differentiation of the brain.— Nature, 1976, 262, N 5567, p. 407—408.

Westley B. R., Salaman D. F. Nuclear binding of the oestrogen receptor of neonatal rat brain after injection of oestrogens and androgens; localization and sex differences.— Brain Res., 1977, 119, N 2, p. 375—388.

Whalen R. E. Hormone-induced changes in the organization of sexual behavior in the male rat.— J. Comp. and Physiol. Psychol., 1964, 57, p. 175—182.

Whalen R. E. Sexual differentiation: Models, methods and mechanism.— In: Sex differences and behavior / Ed. R. M. Richart. New York : Witley and co., 1974, p. 467—481.

Whalen R. E., Luttge W. G. Differential localization of progesterone uptake in brain. Role of sex, estrogen pretreatment and adrenalectomy.— Brain Res., 1971, 33, N 1, p. 147—155.

Whalen R. E., Nadler R. D. Suppression of the development of female mating behavior by estrogen administered in infancy.— Science, 1963, 141, p. 273—274.

Whalen R. E., Massicci J. Subcellular analysis of the accumulation of estrogen by the brain of male and female rats.— Brain Res., 1975, 89, N 2, p. 255—264.

Whitsett J. M., Vandenbergh J. G. Influence of testosterone propionate administered neonatally on puberty and bisexual behavior in female hamsters.— J. Comp. and Physiol. Psychol., 1975, 88, N 1, p. 248—255.

Wide L. Human pituitary gonadotrophins. In: Hormone assays and their clinical application / Eds J. A. Loraine, E. T. Bell. Edinburg — London — New York : Churchill Livingstone, 1976, p. 87—139.

Wilson J. G. Reproductive capacity of adult female rats treated prepuberally with estrogenic hormone.— Anat. Record, 1943, 86, p. 341—363.

Wilson W. E., Agrawal A. K. Brain regional levels of monoamine oxidase and of neurotransmitter amines reflect exposure of the neonatal rat to androgens.— Fed. Proc., 1979, 38, p. 515.

Wilson P. R., Tarttelin M. F. Studies on sexual differentiation of sheep. I. Foetal and maternal modifications and post-natal plasma LH and testosterone content following androgenization early in gestation.— Acta endocrinol., 1978a, 89, p. 182—189.

Wilson P. R., Tarttelin M. F. Studies on sexual differentiation of sheep. II. Evidence for post-natal hypophalamic hypophysiotropic depression of

basal LH secretion following pre-natal androgenization.— Acta endocrinol., 1978b, 89, p. 190—195.

Wolthuis O. L., Swanson H. E., Werff ten Bosch J. J. van der. Gonadotrophin content of hypophysis and serum of adult female and male rats following a single injection of testosterone propionate at five days.— Acta physiol. et pharmacol. neer., 1962, **11**, p. 313—317.

Wuttke W., Höhn K. G. Ontogeny of preoptic and hypothalamic catecholamine turnover rates and the relation to prolactine and gonadotropin levels.— In: Hormones and brain development / Eds G. Dörner, M. Kawakami. Amsterdam etc. : Elsevier : North-Holland biomed. press, 1978, p. 341—349.

Yasui T., Takasugi N. Prevention by vitamin A of the occurence of permanent vaginal changes in neonatally estrogen-treated mice. An electron microscopic study.— Cell. and Tissue Res., 1977, **179**, N 4, p. 475—482.

Yates F. D., Herbst A. L., Urquhart J. Sex difference in rate of ring A reduction of 4-ene-3-keto-steroids in vitro by rat liver.— Endocrinology, 1958, **63**, p. 887—902.

Ying Sh.-Y. Induction of ovulation in rats treated neonatally with androgen.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1973, **144**, N 3, p. 822—825.

Yoshinaga K., Grieves S. A., Short R. V. Steroidogenic effects of luteinizing hormone and prolactin on the rat ovary in vitro.— J. Endocrinol., 1967, **38**, N 4, p. 423—430.

Young W. C., Goy R. W., Phoenix C. H. Hormones and sexual behavior. — Science, 1964, **143**, p. 212—218.

Zeilmaker G. H. Aspects of the regulation of corpus luteum function in androgen-sterilized female rats.— Acta endocrinol., 1964, **46**, p. 571—579.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГ-РГ — рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона
МЕ — международная единица активности
МПТ — α-метил-*n*-тирозин
ПДМ — половая дифференциация мозга
ПХФА — *n*-хлорфенилаланин
ТП — тестостерона пропионат
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 3

Глава 1. **Половая дивергенция нейроэндокринных функций и поведения в онтогенезе человека и животных** 8

Половые различия нейроэндокринных функций и поведения. Регуляция овуляторного цикла 8
Становление и созревание нейроэндокринной регуляции размножения в онтогенезе 20
Ранняя гормональная детерминация поведения и нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов и метаболизма стероидов 30
Критические периоды ПДМ 42
Об универсальности ПДМ 47

Глава 2. **Нарушения системы репродукции при изменении баланса половых стероидов в период половой дифференциации мозга** . . . . . .

Ановуляторный синдром у неонатально андрогенизированных крыс 52
Влияние ранней андрогенизации на половую систему самок других видов животных 69
Эффекты ранней эстрогенизации самок 71
Нарушения полового развития у самцов после неонатальной андрогенизации и введения гонадотропинов 75
Эффекты ранней эстрогенизации самцов 78
Влияние избытка гестагенов в раннем онтогенезе на развитие половой системы 80
Отдаленные последствия дефицита андрогенов в критическом периоде ПДМ 81

Глава 3. **Роль центральной нервной системы в формировании половых особенностей гонадотропной функции гипофиза** . . . 85

Гипоталамус как объект ранней стероидной детерминации секреции гонадотропинов 85
Состояние нейромедиаторных систем гипоталамуса у андрогенстериальных самок крыс 99
Морфологические эквиваленты половой дифференциации гипоталамуса 104
Метаболические эквиваленты половой дифференциации гипоталамуса 106
Роль внегипоталамических образований мозга 108

Глава 4. **Половая дифференциация нейроэндокринных центров регуляции обмена стероидных гормонов** 111

Глава 5. **Половые гормоны и перинатальная дифференциация поведения** 124

Половое поведение 124
Родительское поведение 141
Другие формы поведения 142

Глава 6. **Участие нейромедиаторов в половой дифференциации мозга** 147

Половые особенности содержания биогенных моноаминов в развивающемся мозге 147
Содержание биогенных моноаминов в мозге крыс при изменении уровня андрогенов в организме в критическом периоде ПДМ 149
Фармакологический анализ участия биогенных моноаминов и ацетилхолина в формировании половых особенностей секреции гонадотропинов и поведения 150
Ведущая роль норадреналина в андрогензависимой дифференциации гипоталамуса 155

Глава 7. **Биохимические механизмы ПДМ** 167

О значении специфического связывания эстрадиола цитоpецепторами мозга 167
Метаболическая ароматизация андрогенов в нервной ткани. Взаимодействие катехолэстрогенов и катехоламинов . . . 175
Роль генома в стероидзависимой ПДМ 186

Глава 8. **Половая дифференциация мозга как проявление прематурационной аутомодификации функционального ответа** 190

Глава 9. **Медицинские аспекты экспериментального изучения половой дифференциации мозга** 197

Клинико-экспериментальные параллели 197
Экспериментальная проверка повреждающего действия гормонов и нейротропных средств на половое развитие 202
Профилактика нарушений ПДМ 207
Принципы патогенетической терапии ановуляторного бесплодия, обусловленного нарушением ПДМ 212

Список литературы 217
Список использованных сокращений 249

АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ РЕЗНИКОВ

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ
И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ МОЗГА

Редактор *Н. С. Колосок*

Оформление художника *Е. И. Муштенко*

Художественный редактор *Р. И. Калыга*

Технический редактор *Б. М. Кричевская*

Корректоры *С А. Доценко, Л. Г. Бузиашвили, Е. С. Мирзамухамедова*

Покалтайская
Б. Н. Р.
ИНВ. № 8193
Городская больница

Информ. бланк № 4510

Сдано в набор 81.03.02. Подп. в печ. 82.02.05. БФ 01623. Формат 60×90/16. Бум. тип. № 1. Обыкн. новая гарн. Выс. печ. Усл. печ. л. 16,125. Усл. кр.-отт. 16,125. Физ. печ. л. 15,75+0,375 на мелованной бум. Уч.-изд. л. 18,96. Тираж 3700 экз. Зак. 1—434. Цена 3 р. 10 к.

Издательство «Наукова думка», 252061
Киев, ГСП, Репина, 3.

Изготовлено Нестеровской городской типографией, г. Нестеров Львовской обл., ул. Горького, 8 с матриц Головного предприятия. РПО «Полиграфкнига», 252057, Киев-57, Довженко 3.
Зак. 1458.

1623.
Выс.
печ.
Ти-

Нестеров
предприя-
ленко 3.

32 10к.

„НАУКОВА ДУМКА"

А. Г. РЕЗНИКОВ